

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lilásfehér, ovaloid, konvex filmtabletta, metszett éllel és az egyik oldalán „YIV”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rasitrio helyettesítő kezelésként az esszenciális hypertonia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid kombinációval megfelelően beállított.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasitrio javasolt adagja naponta egy tablettá.

A napnak ugyanabban az időpontjában egyidejűleg aliszkirent, amlodipint és hidroklorotiazidot külön-külön tablettákban kapó betegek átállíthatók az összetevők ugyanazon dózisait tartalmazó Rasitrio fix kombinációjú tablettára.

A fix dózisu kombinációt csak a dózis emelését követően, az egyidejűleg adott egyes összetevők igazolt, stabil hatása után szabad alkalmazni. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

#### Speciális populációk

##### *65 éves és idősebb betegek*

A Rasitrio-val kezelt 65 éves és idősebb betegeknél bizonyíték van a hypotoniával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázatára. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák.

Ebben a betegcsoportban az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

### *75 éves és idősebb betegek*

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). A Rasitrio 75 éves és idősebb betegeknél történő alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a vérnyomás beállítását az egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid szabad kombinációjával végezték, és akiknél ez nem járt biztonságossági problémákkal, különösen hypotoniával. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű (számított glomeruláris filtrációs ráta [GFR] sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 59-30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

### *Beszűkült májfunkció*

A Rasitrio alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges enyhe-közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekpopuláció*

A Rasitrio biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Rasitrio-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Rasitrio bevitelével egyidőben (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, egyéb dihidropiridin-származékokkal vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatraemia, hypercalcaemia, tüneteket okozó hyperuricaemia és refrakter hypokalaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itrakonazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

- Súlyos hypotonia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasitrio-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége allergiás és az asztmás betegeknél.

##### Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

##### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt. Ha az egyidejű adását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a vérnyomást, a veseműködést és az elektrolitokat szorosan ellenőrizni kell.

Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### 65 éves és idősebb geriátriai betegek

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák. A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél. A 65 éves vagy annál idősebb betegek hajlamosabbak a Rasitrio-kezelést követő, hypotoniával összefüggő mellékhatásokra (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### 75 éves és idősebb geriátriai betegek

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek Rasitrio-ra vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasitrio-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasitrio alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Rasitrio-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Rasitrio adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni.

A tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotropin hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Rasitrio-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere zavarról is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Raszitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Raszitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Raszitrio csökkentené vagy megakadályozná a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

#### Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek azotaemiát válhatnak ki. Ha a Raszitrio-t beszűkült veseműködésű betegeknek alkalmazták, akkor a szérumban elektrolitok, köztük a kálium, valamint a kreatinin és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javallt. Nem áll rendelkezésre adat olyan hypertoniás betegekkel kapcsolatban, akiknek a veseműködése súlyosan beszűkült (szérumban kreatininszint  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nőknél, illetve  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiaknál és/vagy a számított glomerulus filtrációs ráta (GFR)  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), akiknek az anamnesisében dialysis, nephrosis szindróma vagy renovascularis hypertonia szerepel. A Raszitrio a súlyosan beszűkült veseműködésű (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) hypertoniás vagy az anuriás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknek nincs szükség az adag módosítására.

A RAAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Raszitrio-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR  $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknek akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegeknek a Raszitrio alkalmazásával nincs tapasztalat, ezért ezeknek a betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### Beszűkült májfunkció

A Raszitrio a súlyosan beszűkült májműködésű hypertoniás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a Raszitrio-t közepes vagy súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg.

#### Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan az amlodipin alkalmazásakor is különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek.

#### Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Raszitrio ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknél köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

#### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasitrio alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

#### Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasitrio adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

### Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Raszitrio-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

### Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

### A Raszitrio interakcióira vonatkozó információk

A hypertóniás betegek populációs farmakokinetikai analízise a megfelelő ketős kombinációkkal végzett kezeléshez képest nem jelzett semmilyen, az aliszikren, az amlodipin és a hidroklorotiazid dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciójában (AUC) és  $C_{max}$ -ban bekövetkező, klinikailag jelentős változást.

*A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek:* A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszikren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszikren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*A szérumban káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek:* A szérumban káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Raszitrio-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérumban káliumszint-zavarok (pl. digitális glikozidok, antiaritmiás szerek).

*Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket:* Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszikren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszikren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Raszitrio és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.



### Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

*Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)*

#### - *Kettős RAAS blokádnak*

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### - *Erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C<sub>max</sub>-át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C<sub>max</sub>-át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Nem javasolt (lásd 4.2 pont)*

#### - *Grépfrútlé*

A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C<sub>max</sub>-értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasitrio bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlévet fogyasztani.

*Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges*

#### - *P-gp interakciók*

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### - *Közepes erősségű P-gp inhibitorok*

A ketokonazol (200 mg) vagy verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- *A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek*

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- *Furoszemid és toraszemid*

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történő egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont).

*Nincsenek kölcsönhatások*

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izoszorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C<sub>max</sub>- vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C<sub>max</sub>-értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútlével kapcsoluló kölcsönhatást).

#### Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

##### Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

*Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges*

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrútlé*

Az amlodipin grépfrúttal vagy grépfrútlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

#### Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.
- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

#### Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

#### A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

#### Nem javasolt

##### - *Lítium*

A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

#### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

##### - *Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok*

A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostatikus hypotóniát.

##### - *Amantadin*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

##### - *Antidiabetikus szerek (pl. insulin és az orális antidiabetikumok)*

A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

##### - *Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek*

Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

##### - *A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek*

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban a húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

##### - *Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni*

A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek torsades de pointes-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

- *A szérumban a nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek*

A vízajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

- *Béta-blokkolók és diazoxid*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

- *Ioncserélő gyanták*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

- *D-vitamin és kalciumsók*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban a kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

- *Nem depolarizáló harántcsikoltizom-relaxánsok*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsikoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

- *Cytotoxikus gyógyszerek*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkentik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressív hatásait.

- *Digoxin vagy digitális glikozidok*

A tiazid-indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia kedvez a digitális-indukálta szívritmuszavarok megjelenésének (lásd 4.4 pont).

- *Metildopa*

Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

- *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Diuretikum által kiváltott dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

- *Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin)*

A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasitrio-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasitrio nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentáris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

A Rasitrio-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasitrio a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Rasitrio alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Rasitrio-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

### Termékenység

A Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren és 4 mg/kg/nap hidroklorotiazid dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasitrio-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, álmoságtól, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

A Rasitrio alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasitrio-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasitrio -val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasitrio alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb mellékhatások a hypotónia és a szédülés voltak. A Rasitrio egyes összetevőinek (aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Rasitrio mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid mellékhatásai gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### A Rasitrio-ra vonatkozó információk

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>
Gyakori Szédülés
<b>Érbetegségek és tünetek</b>
Gyakori Hypotónia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>
Gyakori Perifériás ödéma

A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. Egy rövid ideig tartó, kettős aktív-kontrollos vizsgálatban a Rasitrio esetén a perifériás ödéma előfordulási gyakorisága 7,1%, míg az aliszkiren/amlodipin esetén 8,0%, az amlodipin/hidroklorotiazid esetén 4,1% és az aliszkiren/hidroklorotiazid kettős kombináció esetén 2,0% volt.

Egy rövid ideig tartó, aktív-kontrollos vizsgálatban a hypotóniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

##### Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett egyéb mellékhatások a Rasitrio mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

### Aliszkiren

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren ismert mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Palpitatók, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasmenés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolyst (TEN), a szájnyalvóhártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Heveny veselégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	Hyperkalaemia
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetet.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollós klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).



A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

*Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:* Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hypertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

*Hemoglobin és hematokrit:* Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

*Szérum kálium:* Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*Gyermekek:* A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

#### *Amlodipin*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Leukopenia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Allergiás reakciók
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori	Insomnia, hangulatváltozások (beleértve a szorongást is), depresszió
Ritka	Zavartság

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Somnolencia, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
Nem gyakori	Tremor, dysgeusia, ájulás, hypaesthesia, paraesthesia
Nagyon ritka	Hypertonia, perifériás neuropathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Palpitációk
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus, arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt)
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Kipirulás
Nagyon ritka	Vasculitis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasi fájdalom, hányinger
Nem gyakori	Hányás, dyspepsia, a széklethabitus változása (beleértve a hasmenést és a székrekedést is), szájszárazság
Nagyon ritka	Pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hepatitis, icterus, emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Alopecia, purpura, a bőrszín elvesztése, hyperhidrosis, pruritus, bőrképzés, exanthema
Nagyon ritka	Angiödéma, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, Quincke-ödéma, fotoszenzitivitás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Boka-duzzanat
Nem gyakori	Arthralgia, myalgia, izomgörcsök, hátfájás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Vizelési zavar, nocturia, gyakoribb vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Impotencia, gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Ödéma, fáradtság
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés

Extrapyramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Rasitrio-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert	Anaemia aplastica
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	Hypokalaemia
Gyakori	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-státusz romlása
Nagyon ritka	Hypochloraemiás alkalosis
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Ritka	Depresszió, alvászavarok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Szédülés, fejfájás, paresztézia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Ritka	Látásromlás
Nem ismert	Akut zárt zugú glaucoma
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Ritka	Szívrítmuszavarok
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Orthostaticus hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka	Háti diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka	Pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Ritka	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert	Erythema multiforme
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert	Izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nem ismert	Gyengeség, láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka	Glycosuria

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasitrio túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diuréziséből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiarritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat.

### Kezelés

Ha a Rasitrio mellett tünetekkel kísért hypotonia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hypotonia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok; ATC kód C09XA54

A Rasitrio három olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok csoportjába, az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába, valamint a hidroklorotiazidot, ami a tiazid diuretikumok csoportjába tartozik. Kombinációjukkor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának, a kalciumcsatorna-mediált vazodilatációnak és a nátrium-klorid kiválasztásnak egyesített hatásai nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményeznek, mint a megfelelő kettős kombinációk.

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Hypertóniás betegeknek a Rasitrio napi egyszeri adása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős csökkenését idézte elő, ami a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozással a Rasitrio esetén nagyobb vérnyomáscsökkenést észleltek minden órában, beleértve a kora reggeli órákat is, mint az adott kettős kombinációk esetén.

A Rasitrio-t egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban, 1181 betegen vizsgálták, akik közül a vizsgálat megkezdésekor 773-at közepesen súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) és 408-at súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) szenvedők közé soroltak. Nagyszámú beteg volt elhízott (49%), és a teljes populáció több mint 14%-ának volt cukorbetegsége. Az első 4 hetes kettős-vak kezelés alatt a betegek aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) 150/5/12,5 mg (N=308) hármas kombinációt vagy aliszkiren/HCT 150/12,5 mg (N=295), aliszkiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) és amlodipin/HCT 5/12,5 mg (N=295) kettős kombinációt kaptak. A betegek 4 hét után még további 4 hétig egy megemelt dózisú, kettős-vak aliszkiren/amlodipin/HCT 300/10/25 mg, aliszkiren/HCT 300/25 mg, aliszkiren/amlodipin 300/10 mg és amlodipin/HCT 10/25 mg kezelést kaptak.

Ebben a vizsgálatban a közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a vizsgálat megkezdésétől 37,9/20,6 Hgmm-es, statisztikailag szignifikáns átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 31,4/18,0 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 28,0/14,3 Hgmm-rel, valamint az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 30,8/17,0 Hgmm-rel. A súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek (a szisztolés vérnyomás  $\geq$ 180 Hgmm) a kiindulási értékhez képest a vérnyomáscsökkenés a Rasitrio esetén 49,5/22,5 Hgmm volt szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 38,1/17,6 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 33,2/14,3 Hgmm-rel és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 39,9/17,8 Hgmm-rel. Egy 588 betegből álló olyan alcsoportban, amelyben 65 évnél idősebb betegek alig, és 75 évnél idősebb betegek még kevesebben vettek részt, az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (300/10/25 mg) kombináció a kezelés megkezdésekor mért értékhez képest 39,7/21,1 Hgmm-es szisztolés/diasztolés átlagos vérnyomáscsökkenést idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) esetén észlelt 31,3/18,74 Hgmm-es, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 25,5/12,5 Hgmm-es és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 29,2/16,4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben (az alcsoport olyan betegekből állt, akiknél nem észleltek kóros értékeket, és a definíció szerint a vizsgálat megkezdése és annak végpontja között a szisztolés vérnyomásértékek közti különbség  $\geq$ 10 Hgmm volt). A Rasitrio hatását a kezelés megkezdése után már egy héttel megfigyelték. A közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a vérnyomáscsökkentő hatás független volt az életkortól, a nemtől, a rassztól, a testtömeg-indextől és a túlsúllyal járó betegségtől (metabolikus szindróma és diabetes).

A Rasitrio a plazma renin-aktivitás (PRA) kiindulási értékhez viszonyított jelentős csökkenésével (-34%) társult, miközben az amlodipin - hidroklorotiazid kettős kombináció növelte a PRA-t (+170%). Jelenleg a PRA-ra gyakorolt hatásban mutatkozó különbségek klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 28-54 hetes, nyílt biztonságossági vizsgálatban a hatásosságot másodlagos végpontként értékelték, és a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a 28-54 hetes kezelés alatt 37,3/21,8 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő. A Rasitrio hatásossága egy éven át tartó kezelés alatt is fennmaradt, és nem volt bizonyíték a hatás csökkenésére.

Egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, 36 hetes, olyan idős betegekkel végzett vizsgálatban, akiknek a vérnyomása az aliszkiren/HCT 300/25 mg-mal nem volt beállítható (szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm), további, klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést észleltek a 36. heti végponton azoknál a betegeknél, akik 300/10/25 mg-os dózisban kaptak Rasitrio-t (az ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás/az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás 22. héten mért 15,0/8,6 Hgmm-es csökkenéséről a 36. heti végponton 30,8/14,1 Hgmm lett).

A Rasitrio-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 1155 betegnek adták, köztük 182 betegnek egy éven át vagy tovább. A Rasitrio-kezelés a legfeljebb 300 mg/10 mg/25 mg-os dózsisig jól tolerálható volt, a nemkívánatos események teljes incidenciája a megfelelő kettős kombinációkéhoz hasonló volt, kivéve a tünetekkel járó hypotoniát. Egy rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatban a hypotoniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral (a tünetekkel járó hypotonia kivételével), a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A nemkívánatos események általában enyhék voltak, és átmeneti természetűek. A 75 évnél idősebb betegek vagy a jelentős szív- és érrendszeri káros betegségekben szenvedő betegek esetén csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kezelésnek egy klinikai nemkívánatos esemény miatti abbahagyása a Rasitrio-val kezelt betegek 3,6%-ánál, míg az aliszkiren/amlodipinnel kezelték 2,4%-ánál, az aliszkiren/hidroklorotiaziddal kezelték 0,7%-ánál és az amlodipin/ hidroklorotiaziddal kezelték 2,7%-ánál fordult elő.

#### Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

#### *Hypertonia*

Hypertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, 65 éves vagy idősebb geriátriai betegnél és 75 éves vagy idősebb geriátriai betegnél (30%) az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hypotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hypotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hypotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 36 hetes vizsgálatban, amelyben 820, ischaemiás balkamra diszfunkciós beteg vett részt, a maximális dózisú háttérkezelés esetén az aliszkiren mellett, a placebohoz viszonyítva nem észleltek a balkamrai végszisztolés térfogattal mért ventriculáris remodellingben bekövetkezett változást.

A kardiovaszkuláris halálozás, a szívégtelenség miatti hospitalizáció, az ismételt szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatt végzett újraélesztés kombinált arányai az aliszkiren-csoportban és a placebo-csoportban is hasonlóak voltak. Ugyanakkor az aliszkirent kapó betegeknél lényegesen magasabb volt a hyperkalemiá, a hypotónia és a renális diszfunkció aránya, mint a placebo-csoportban.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renális kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renális szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral vagy egy angiotenzin-receptor blokkolóval tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,11 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 1,00, 1,23, 2-oldalas  $p=0,05$ ). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (37,9% versus 30,2%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,0% versus 12,1%), a hiperkalémia (38,9% versus 28,8%), a hipotóniával összefüggő események (19,7% versus 16,2%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,6%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirentre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok (lásd 4.4 pont).

#### *Szív-elektrofiziológia*

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

#### Amlodipin

A Rasiurio amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hypertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a  $dP/dt$ -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állatoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hypertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.



Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

#### *Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél*

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

#### *Alkalmazása hypertóniás betegeknél*

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hypertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

#### Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl<sup>-</sup> kötőhelyért történő versengés révén a Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Raszitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Az aliszkirenből, amlodipinből és hidroklorotiazidból álló fix kombinációjú tabletták szájon át történő alkalmazását követően a csúcskoncentrációk az aliszkiren esetén 1-2 óra múlva, az amlodipin esetén 8 órán belül és a hidroklorotiazid esetén 2-3 órán belül alakultak ki. Az aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid felszívódásának sebessége és mértéke egy fix kombinációban történő alkalmazást követően hasonló ahhoz, mint amikor azokat különálló adagolási formákban alkalmazzák.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300/10/25 mg fix kombinációjú tablettával végzett, a táplálék hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin vagy hidroklorotiazid farmakokinetikájára.

### Aliszkiren

#### *Felszívódás*

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az  $AUC_{0-tau}$ -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegekénél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

#### *Eloszlás*

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagy mértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

#### *Linearitás*

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

#### *Gyermekek*

Harminckilenc (6-17 éves) hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

### Amlodipin

#### *Felszívódás*

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

### *Eloszlás*

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

### *Biotranszformáció és elimináció*

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

### *Linearitás*

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

## Hidroklorotiazid

### *Felszívódás*

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ( $T_{max}$  kb. 2 óra).

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

### *Eloszlás*

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még a szerythrocytákbán.

### *Biotranszformáció és elimináció*

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

### *Linearitás*

Az átlagos AUC emelkedése lineáris, és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

## Speciális betegcsoportok

A Rasitrio hatásos napi egyszeri vérnyomáscsökkentő kezelés felnött betegeknél, tekintet nélkül a nemre, az életkorra, a testtömeg-indexre és az etnikai hovatartozásra.

### *Beszűkült veseműködés*

Hidroklorotiazid összetevője miatt a Rasitrio az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Rasitrio kezdő adagját (lásd 4.4 és 4.2 pont)

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{\max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a  $C_{\max}$  1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Amint az egy majdnem kizárólag a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját. Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek az AUC 8-szoros emelkedését észlelték.

#### *Beszűkült májműködés*

A Rasitrio a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### *Geriátriai betegek*

A Rasitrio geriátriai betegeknek történő adását követő szisztémás expozícióra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Önmagában adva az aliszkiren AUC-je a geriátriai betegeknek (65 év felett) 50%-kal magasabb, mint a fiatal betegeknek. A plazma csúcskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami geriátriai betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknek adják, és a lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság szükséges, ha 75 éves és idősebb betegeknek adják (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél. Nincsenek specifikus adatok a hidroklorotiazid idős betegekre gyakorolt hatására vonatkozóan.

### *Gyermekpopuláció (18 éves kor alatt)*

A Rasitrio farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták. 74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodipint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Aliszkiren/hidroklorotiazid és aliszkiren/amlodipin

Önmagában a Rasitrio toxikológiáját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek, mivel ezeket a vizsgálatokat az egyes összetevőkkel már elvégezték.

Az aliszkiren/hidroklorotiazid és az aliszkiren/amlodipin kombinációjának toxicitási profilját a preklinikai vizsgálatokban jól jellemezték. A patkányok mindkét kombinációt általában jól tolerálták. A 2- és 13 hetes orális toxicitási vizsgálatokból származó eredmények az egyes összetevők esetén észleltekhöz hasonlóak.

#### Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

#### Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

#### *Reprodukciós toxicitás*

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

### *Fertilitás károsodása*

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa\*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

### *Karcinogenitás, mutagenitás*

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese\* a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

\*50 kg-os testtömeget véve alapul.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágsálókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A hidroklorotiazidnak egereknél és patkányoknál egyik nem esetében sem volt a fertilitásra gyakorolt mellékhatása azokban a vizsgálatokban, amikor a párzás előtt és a gesztáció alatt ezeket a fajokat a táplálékukon keresztül sorrendben legfeljebb napi 100 mg/kg-os és napi 4 mg/kg-os dózisoknak tették ki. Ezek a dózisok egereknél és patkányoknál mg/m<sup>2</sup> alapon a hidroklorotiazid maximális javasolt humán dózisának sorrendben 19-szeresét és 1,5-szeresét képviselik. (A számítások napi 25 mg/kg-os per os dózist és egy 60 kg-os beteget feltételeznek.)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszpovidon  
Povidon  
Magnézium-sztearát  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

Hipromellóz  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Talkum  
Vörös vas-oxid (E172)  
Fekete vas-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
2 év

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
2 év

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
18 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56x1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló gyűjtőcsomagolás 98x1 tablettát tartalmaz (2 darab 49x1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/001-012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világos rózsaszín, ovaloid, konvex filmtabletta, metszett éllel és az egyik oldalon „LIL”, a másik oldalon „NVR” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rasitrio helyettesítő kezelésként az esszenciális hypertonia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid kombinációval megfelelően beállított.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasitrio javasolt adagja naponta egy tablettá.

A napnak ugyanabban az időpontjában egyidejűleg aliszkirent, amlodipint és hidroklorotiazidot külön-külön tablettákban kapó betegek átállíthatók az összetevők ugyanazon dózisait tartalmazó Rasitrio fix kombinációjú tablettára.

A fix dózisu kombinációt csak a dózis emelését követően, az egyidejűleg adott egyes összetevők igazolt, stabil hatása után szabad alkalmazni. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

#### Speciális populációk

##### *65 éves és idősebb betegek*

A Rasitrio-val kezelt 65 éves és idősebb betegeknél bizonyíték van a hypotoniával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázatára. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák.

Ebben a betegcsoportban az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

### *75 éves és idősebb betegek*

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Raszitrio alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). A Raszitrio 75 éves és idősebb betegeknél történő alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a vérnyomás beállítását az egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid szabad kombinációjával végezték, és akiknél ez nem járt biztonságossági problémákkal, különösen hypotoniával. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű (számított glomeruláris filtrációs ráta [GFR] sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 59-30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Raszitrio alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Raszitrio angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

### *Beszűkült májfunkció*

A Raszitrio alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Raszitrio alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges enyhe-közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekpopuláció*

A Raszitrio biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Raszitrio-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Raszitrio bevitelével egyidőben (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, egyéb dihidropiridin-származékokkal vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatraemia, hypercalcaemia, tüneteket okozó hyperuricaemia és refrakter hypokalaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itrakonazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

- Súlyos hypotonia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasitrio-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliskiren/amlodipin, aliskiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége allergiás és az asztmás betegeknél.

##### Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

##### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliskiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádja nem javasolt. Ha az egyidejű adását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a vérnyomást, a veseműködést és az elektrolitokat szorosan ellenőrizni kell.

Az aliskiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### 65 éves és idősebb geriátriai betegek

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák. A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliskiren/amlodipin, aliskiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél. A 65 éves vagy annál idősebb betegek hajlamosabbak a Rasitrio-kezelést követő, hypotoniával összefüggő mellékhatásokra (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### 75 éves és idősebb geriátriai betegek

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek Rasitrio-ra vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknel óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasitrio-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasitrio alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Rasitrio-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Rasitrio adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni.

A tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotropin hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Rasitrio-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere-zavar nélkül is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Rasitrio csökkentené vagy megakadályozná a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

#### Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Rasitrio-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérumban elektrolitok, köztük a kálium, valamint a kreatinin és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javallt. Nem áll rendelkezésre adat olyan hypertóniás betegekkel kapcsolatban, akiknek a veseműködése súlyosan beszűkült (szérumban kreatininszint  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nőknél, illetve  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiaknál és/vagy a számított glomerulus filtrációs ráta (GFR)  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), akiknek az anamnesisében dialysis, nephrosis szindróma vagy renovascularis hypertonia szerepel. A Rasitrio a súlyosan beszűkült veseműködésű (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) hypertóniás vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

A RAAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasitrio-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR  $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegeknél a Rasitrio alkalmazásával nincs tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges.

#### Beszűkült májfunkció

A Rasitrio a súlyosan beszűkült májműködésű hypertóniás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t közepes vagy súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg.

#### Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan az amlodipin alkalmazásakor is különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

#### Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknél szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Rasitrio ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknél köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

#### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasitrio alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

#### Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasitrio adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

### Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Rasitrio-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

### Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

### A Rasitrio interakcióira vonatkozó információk

A hypertóniás betegek populációs farmakokinetikai analízise a megfelelő ketős kombinációkkal végzett kezeléshez képest nem jelzett semmilyen, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciójában (AUC) és  $C_{max}$ -ban bekövetkező, klinikailag jelentős változást.

*A szérum káliumszintre ható gyógyszerek:* A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek:* A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Rasitrio-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitális glikozidok, antiaritmiás szerek).

*Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket:* Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Rasitrio és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

### Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

*Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)*

#### - *Kettős RAAS blokádnak*

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### - *Erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C<sub>max</sub>-át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C<sub>max</sub>-át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Nem javasolt (lásd 4.2 pont)*

#### - *Grépfrútlé*

A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C<sub>max</sub>-értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasitrio bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlévet fogyasztani.

*Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges*

#### - *P-gp interakciók*

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### - *Közepes erősségű P-gp inhibitorok*

A ketokonazol (200 mg) vagy verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.



- *A szérumban lévő káliumszintre ható gyógyszerek*

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban lévő káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban lévő káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban lévő káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- *Furoszemid és toraszemid*

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történő egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások étellekkel*

Az (alacsony magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont).

*Nincsenek kölcsönhatások*

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izoszorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C<sub>max</sub>- vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C<sub>max</sub>-értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútlével kapcsoluló kölcsönhatást).

#### Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

##### Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrútlé*

Az amlodipin grépfrúttal vagy grépfrútlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

#### Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.
- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

#### Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

#### A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

#### Nem javasolt

##### - *Lítium*

A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

#### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

##### - *Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok*

A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostatikus hypotóniát.

##### - *Amantadin*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

##### - *Antidiabetikus szerek (pl. insulin és az orális antidiabetikumok)*

A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

##### - *Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek*

Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

##### - *A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek*

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban a húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

##### - *Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni*

A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek torsades de pointes-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

- *A szérum nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek*

A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

- *Béta-blokkolók és diazoxid*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

- *Ioncserélő gyanták*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

- *D-vitamin és kalciumsók*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérum kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiához vezethet.

- *Nem depolarizáló harántcsikoltizom-relaxánsok*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsikoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

- *Cytotoxikus gyógyszerek*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressív hatásait.

- *Digoxin vagy digitálisz glikozidok*

A tiazid-indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia kedvez a digitálisz-indukálta szívritmuszavarok megjelenésének (lásd 4.4 pont).

- *Metildopa*

Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

- *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Diuretikum által kiváltott dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

- *Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin)*

A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasitrio-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasitrio nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentáris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

A Rasitrio-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasitrio a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Rasitrio alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Rasitrio-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

### Termékenység

A Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren és 4 mg/kg/nap hidroklorotiazid dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasitrio-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, álmoságtól, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

A Rasitrio alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasitrio-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasitrio -val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasitrio alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb mellékhatások a hypotónia és a szédülés voltak. A Rasitrio egyes összetevőinek (aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Rasitrio mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid mellékhatásai gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### A Rasitrio-ra vonatkozó információk

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>
Gyakori Szédülés
<b>Érbetegségek és tünetek</b>
Gyakori Hypotónia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>
Gyakori Perifériás ödéma

A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. Egy rövid ideig tartó, kettős aktív-kontrollos vizsgálatban a Rasitrio esetén a perifériás ödéma előfordulási gyakorisága 7,1%, míg az aliszkiren/amlodipin esetén 8,0%, az amlodipin/hidroklorotiazid esetén 4,1% és az aliszkiren/hidroklorotiazid kettős kombináció esetén 2,0% volt.

Egy rövid ideig tartó, aktív-kontrollos vizsgálatban a hypotóniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

##### Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett egyéb mellékhatások a Rasitrio mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

### Aliszkiren

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren ismert mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Palpitációk, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasmenés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolysis (TEN), a szájnyálkahártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Heveny veselégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	Hyperkalaemia
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetet.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

*Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:* Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hypertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

*Hemoglobin és hematokrit:* Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

*Szérum kálium:* Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*Gyermekek:* A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

#### *Amlodipin*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Leukopenia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Allergiás reakciók
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori	Insomnia, hangulatváltozások (beleértve a szorongást is), depresszió
Ritka	Zavartság



<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Somnolencia, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
Nem gyakori	Tremor, dysgeusia, ájulás, hypaesthesia, paraesthesia
Nagyon ritka	Hypertonia, perifériás neuropathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Palpitációk
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus, arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt)
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Kipirulás
Nagyon ritka	Vasculitis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasi fájdalom, hányinger
Nem gyakori	Hányás, dyspepsia, a széklethabitus változása (beleértve a hasmenést és a székrekedést is), szájszárazság
Nagyon ritka	Pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hepatitis, icterus, emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Alopecia, purpura, a bőrszín elvesztése, hyperhidrosis, pruritus, bőrképzés, exanthema
Nagyon ritka	Angiödéma, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, Quincke-ödéma, fotoszenzitivitás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Boka-duzzanat
Nem gyakori	Arthralgia, myalgia, izomgörcsök, hátfájás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Vizelési zavar, nocturia, gyakoribb vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Impotencia, gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Ödéma, fáradtság
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés

Extrapyramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Rasitrio-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert	Anaemia aplastica
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	Hypokalaemia
Gyakori	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-státusz romlása
Nagyon ritka	Hypochloraemiás alkalosis
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Ritka	Depresszió, alvászavarok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Szédülés, fejfájás, paresztézia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Ritka	Látásromlás
Nem ismert	Akut zárt zugú glaucoma
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Ritka	Szívrítmuszavarok
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Orthostaticus hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka	Háti diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka	Pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Ritka	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert	Erythema multiforme
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert	Izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nem ismert	Gyengeség, láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka	Glycosuria

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasitrio túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diuréziséből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiarritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat.

### Kezelés

Ha a Rasitrio mellett tünetekkel kísért hypotonia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hypotonia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok; ATC kód C09XA54

A Rasitrio három olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok csoportjába, az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába, valamint a hidroklorotiazidot, ami a tiazid diuretikumok csoportjába tartozik. Kombinációjukkor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának, a kalciumcsatorna-mediált vazodilatációnak és a nátrium-klorid kiválasztásnak egyesített hatásai nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményeznek, mint a megfelelő kettős kombinációk.

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Hypertóniás betegeknek a Rasitrio napi egyszeri adása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős csökkenését idézte elő, ami a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozással a Rasitrio esetén nagyobb vérnyomáscsökkenést észleltek minden órában, beleértve a kora reggeli órákat is, mint az adott kettős kombinációk esetén.

A Rasitrio-t egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban, 1181 betegen vizsgálták, akik közül a vizsgálat megkezdésekor 773-at közepesen súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) és 408-at súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) szenvedők közé soroltak. Nagyszámú beteg volt elhízott (49%), és a teljes populáció több mint 14%-ának volt cukorbetegsége. Az első 4 hetes kettős-vak kezelés alatt a betegek aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) 150/5/12,5 mg (N=308) hármas kombinációt vagy aliszkiren/HCT 150/12,5 mg (N=295), aliszkiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) és amlodipin/HCT 5/12,5 mg (N=295) kettős kombinációt kaptak. A betegek 4 hét után még további 4 hétig egy megemelt dózisú, kettős-vak aliszkiren/amlodipin/HCT 300/10/25 mg, aliszkiren/HCT 300/25 mg, aliszkiren/amlodipin 300/10 mg és amlodipin/HCT 10/25 mg kezelést kaptak.

Ebben a vizsgálatban a közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a vizsgálat megkezdésétől 37,9/20,6 Hgmm-es, statisztikailag szignifikáns átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 31,4/18,0 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 28,0/14,3 Hgmm-rel, valamint az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 30,8/17,0 Hgmm-rel. A súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek (a szisztolés vérnyomás  $\geq$ 180 Hgmm) a kiindulási értékhez képest a vérnyomáscsökkenés a Rasitrio esetén 49,5/22,5 Hgmm volt szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 38,1/17,6 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 33,2/14,3 Hgmm-rel és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 39,9/17,8 Hgmm-rel. Egy 588 betegből álló olyan alcsoportban, amelyben 65 évnél idősebb betegek alig, és 75 évnél idősebb betegek még kevesebben vettek részt, az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (300/10/25 mg) kombináció a kezelés megkezdésekor mért értékhez képest 39,7/21,1 Hgmm-es szisztolés/diasztolés átlagos vérnyomáscsökkenést idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) esetén észlelt 31,3/18,74 Hgmm-es, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 25,5/12,5 Hgmm-es és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 29,2/16,4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben (az alcsoport olyan betegekből állt, akiknél nem észleltek kóros értékeket, és a definíció szerint a vizsgálat megkezdése és annak végpontja között a szisztolés vérnyomásértékek közti különbség  $\geq$ 10 Hgmm volt). A Rasitrio hatását a kezelés megkezdése után már egy héttel megfigyelték. A közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a vérnyomáscsökkentő hatás független volt az életkortól, a nemtől, a rassztól, a testtömeg-indextől és a túlsúllyal járó betegségtől (metabolikus szindróma és diabetes).

A Rasitrio a plazma renin-aktivitás (PRA) kiindulási értékhez viszonyított jelentős csökkenésével (-34%) társult, miközben az amlodipin - hidroklorotiazid kettős kombináció növelte a PRA-t (+170%). Jelenleg a PRA-ra gyakorolt hatásban mutatkozó különbségek klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 28-54 hetes, nyílt biztonságossági vizsgálatban a hatásosságot másodlagos végpontként értékelték, és a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a 28-54 hetes kezelés alatt 37,3/21,8 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő. A Rasitrio hatásossága egy éven át tartó kezelés alatt is fennmaradt, és nem volt bizonyíték a hatás csökkenésére.

Egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, 36 hetes, olyan idős betegekkel végzett vizsgálatban, akiknek a vérnyomása az aliszkiren/HCT 300/25 mg-mal nem volt beállítható (szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm), további, klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést észleltek a 36. heti végponton azoknál a betegeknél, akik 300/10/25 mg-os dózisban kaptak Rasitrio-t (az ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás/az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás 22. héten mért 15,0/8,6 Hgmm-es csökkenéséről a 36. heti végponton 30,8/14,1 Hgmm lett).

A Rasitrio-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 1155 betegnek adták, köztük 182 betegnek egy éven át vagy tovább. A Rasitrio-kezelés a legfeljebb 300 mg/10 mg/25 mg-os dózsig jól tolerálható volt, a nemkívánatos események teljes incidenciája a megfelelő kettős kombinációkéhoz hasonló volt, kivéve a tünetekkel járó hypotoniát. Egy rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatban a hypotoniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral (a tünetekkel járó hypotonia kivételével), a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A nemkívánatos események általában enyhék voltak, és átmeneti természetűek. A 75 évnél idősebb betegek vagy a jelentős szív- és érrendszeri káros betegségekben szenvedő betegek esetén csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kezelésnek egy klinikai nemkívánatos esemény miatti abbahagyása a Rasitrio-val kezelt betegek 3,6%-ánál, míg az aliszkiren/amlodipinnel kezelték 2,4%-ánál, az aliszkiren/hidroklorotiaziddal kezelték 0,7%-ánál és az amlodipin/ hidroklorotiaziddal kezelték 2,7%-ánál fordult elő.

#### Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

#### *Hypertonia*

Hypertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, 65 éves vagy idősebb geriátriai betegnél és 75 éves vagy idősebb geriátriai betegnél (30%) az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hypotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hypotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hypotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 36 hetes vizsgálatban, amelyben 820, ischaemiás balkamra diszfunkciós beteg vett részt, a maximális dózisú háttérkezelés esetén az aliszkiren mellett, a placebohoz viszonyítva nem észleltek a balkamrai végszisztolés térfogattal mért ventriculáris remodellingben bekövetkezett változást.

A kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, az ismételt szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatt végzett újraélesztés kombinált arányai az aliszkiren-csoportban és a placebo-csoportban is hasonlóak voltak. Ugyanakkor az aliszkirent kapó betegeknél lényegesen magasabb volt a hyperkalemiya, a hypotonia és a renális diszfunkció aránya, mint a placebo-csoportban.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renális kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renális szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral vagy egy angiotenzin-receptor blokkolóval tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,11 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 1,00, 1,23, 2-oldalas  $p=0,05$ ). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (37,9% versus 30,2%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,0% versus 12,1%), a hiperkalémia (38,9% versus 28,8%), a hipotóniával összefüggő események (19,7% versus 16,2%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,6%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirentre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok (lásd 4.4 pont).

#### *Szív-elektrofiziológia*

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

#### Amlodipin

A Rasiurio amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hypertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a  $dP/dt$ -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állatoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hypertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

#### *Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél*

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

#### *Alkalmazása hipertóniás betegeknél*

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hipertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hipertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

#### Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl<sup>-</sup> kötőhelyért történő versengés révén a Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Rasitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).



## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Az aliszkirenből, amlodipinből és hidroklorotiazidból álló fix kombinációjú tabletták szájon át történő alkalmazását követően a csúcskoncentrációk az aliszkiren esetén 1-2 óra múlva, az amlodipin esetén 8 órán belül és a hidroklorotiazid esetén 2-3 órán belül alakultak ki. Az aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid felszívódásának sebessége és mértéke egy fix kombinációban történő alkalmazást követően hasonló ahhoz, mint amikor azokat különálló adagolási formákban alkalmazzák.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300/10/25 mg fix kombinációjú tablettával végzett, a táplálék hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin vagy hidroklorotiazid farmakokinetikájára.

### Aliszkiren

#### *Felszívódás*

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az  $AUC_{0-tau}$ -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegekénél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

#### *Eloszlás*

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagy mértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

#### *Linearitás*

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

#### *Gyermekek*

Harminckilenc (6-17 éves) hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

### Amlodipin

#### *Felszívódás*

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

### *Eloszlás*

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafehérjékhez hipertóniás betegekben.

### *Biotranszformáció és elimináció*

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

### *Linearitás*

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

### Hidroklorotiazid

#### *Felszívódás*

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ( $T_{max}$  kb. 2 óra).

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

#### *Eloszlás*

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még a szerythrocytákbán.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

#### *Linearitás*

Az átlagos AUC emelkedése lineáris, és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

#### Speciális betegcsoportok

A Rasitrio hatásos napi egyszeri vérnyomáscsökkentő kezelés felnött betegeknél, tekintet nélkül a nemre, az életkorra, a testtömeg-indexre és az etnikai hovatartozásra.

#### *Beszűkült veseműködés*

Hidroklorotiazid összetevője miatt a Rasitrio az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges módosítani a Rasitrio kezdő adagját (lásd 4.4 és 4.2 pont)

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{\max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a  $C_{\max}$  1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Amint az egy majdnem kizárólag a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját. Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek az AUC 8-szoros emelkedését észlelték.

#### *Beszűkült májműködés*

A Rasitrio a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### *Geriátriai betegek*

A Rasitrio geriátriai betegeknek történő adását követő szisztémás expozícióra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Önmagában adva az aliszkiren AUC-je a geriátriai betegeknek (65 év felett) 50%-kal magasabb, mint a fiatal betegeknek. A plazma csúcskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami geriátriai betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknek adják, és a lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság szükséges, ha 75 éves és idősebb betegeknek adják (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél. Nincsenek specifikus adatok a hidroklorotiazid idős betegekre gyakorolt hatására vonatkozóan.

### *Gyermekpopuláció (18 éves kor alatt)*

A Rasitrio farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták. 74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodipint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Aliszkiren/hidroklorotiazid és aliszkiren/amlodipin

Önmagában a Rasitrio toxikológiáját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek, mivel ezeket a vizsgálatokat az egyes összetevőkkel már elvégezték.

Az aliszkiren/hidroklorotiazid és az aliszkiren/amlodipin kombinációjának toxicitási profilját a preklinikai vizsgálatokban jól jellemezték. A patkányok mindkét kombinációt általában jól tolerálták. A 2- és 13 hetes orális toxicitási vizsgálatokból származó eredmények az egyes összetevők esetén észleltekhöz hasonlóak.

#### Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

#### Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

#### *Reprodukciós toxicitás*

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

### *Fertilitás károsodása*

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa\*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

### *Karcinogenitás, mutagenitás*

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese\* a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

\*50 kg-os testtömeget véve alapul.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágsálókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A hidroklorotiazidnak egereknél és patkányoknál egyik nem esetében sem volt a fertilitásra gyakorolt mellékhatása azokban a vizsgálatokban, amikor a párzás előtt és a gesztáció alatt ezeket a fajokat a táplálékukon keresztül sorrendben legfeljebb napi 100 mg/kg-os és napi 4 mg/kg-os dózisoknak tették ki. Ezek a dózisok egereknél és patkányoknál mg/m<sup>2</sup> alapon a hidroklorotiazid maximális javasolt humán dózisának sorrendben 19-szeresét és 1,5-szeresét képviselik. (A számítások napi 25 mg/kg-os per os dózist és egy 60 kg-os beteget feltételeznek.)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
2 év

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
2 év

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
18 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56x1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló gyűjtőcsomagolás 98x1 tablettát tartalmaz (2 darab 49x1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/013-024

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Halvány narancs-barna, ovaloid, konvex filmtabletta, metszett éllel és az egyik oldalán „OIO”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rasitrio helyettesítő kezelésként az esszenciális hypertonia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid kombinációval megfelelően beállított.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasitrio javasolt adagja naponta egy tablettá.

A napnak ugyanabban az időpontjában egyidejűleg aliszkirent, amlodipint és hidroklorotiazidot külön-külön tablettákban kapó betegek átállíthatók az összetevők ugyanazon dózisait tartalmazó Rasitrio fix kombinációjú tablettára.

A fix dózisu kombinációt csak a dózis emelését követően, az egyidejűleg adott egyes összetevők igazolt, stabil hatása után szabad alkalmazni. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

#### Speciális populációk

##### *65 éves és idősebb betegek*

A Rasitrio-val kezelt 65 éves és idősebb betegeknél bizonyíték van a hypotoniával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázatára. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák.

Ebben a betegcsoportban az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.



### *75 éves és idősebb betegek*

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). A Rasitrio 75 éves és idősebb betegeknél történő alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a vérnyomás beállítását az egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid szabad kombinációjával végezték, és akiknél ez nem járt biztonságossági problémákkal, különösen hypotoniával. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű (számított glomeruláris filtrációs ráta [GFR] sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 59-30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

### *Beszűkült májfunkció*

A Rasitrio alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges enyhe-közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekpopuláció*

A Rasitrio biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Rasitrio-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Rasitrio bevitelével egyidőben (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, egyéb dihidropiridin-származékokkal vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatraemia, hypercalcaemia, tüneteket okozó hyperuricaemia és refrakter hypokalaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itrakonazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

- Súlyos hypotonia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasitrio-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége allergiás és az asztmás betegeknél.

##### Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

##### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádjá nem javasolt. Ha az egyidejű adását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a vérnyomást, a veseműködést és az elektrolitokat szorosan ellenőrizni kell.

Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### 65 éves és idősebb geriátriai betegek

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák. A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél. A 65 éves vagy annál idősebb betegek hajlamosabbak a Rasitrio-kezelést követő, hypotoniával összefüggő mellékhatásokra (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### 75 éves és idősebb geriátriai betegek

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek Rasitrio-ra vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknel óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasitrio-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasitrio alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Rasitrio-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Rasitrio adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni.

A tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotropin hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Rasitrio-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere-zavar nélkül is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Raszitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Raszitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Raszitrio csökkentené vagy megakadályozná a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

#### Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek azotaemiát válthatnak ki. Ha a Raszitrio-t beszűkült veseműködésű betegeknek alkalmazják, akkor a szérumban elektrolitok, köztük a kálium, valamint a kreatinin és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javallt. Nem áll rendelkezésre adat olyan hypertoniás betegekkel kapcsolatban, akiknek a veseműködése súlyosan beszűkült (szérumban kreatininszint  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nőknél, illetve  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiaknál és/vagy a számított glomerulus filtrációs ráta (GFR)  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), akiknek az anamnesisében dialysis, nephrosis szindróma vagy renovascularis hypertonia szerepel. A Raszitrio a súlyosan beszűkült veseműködésű (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) hypertoniás vagy az anuriás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknek nincs szükség az adag módosítására.

A RAAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Raszitrio-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknek akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegeknek a Raszitrio alkalmazásával nincs tapasztalat, ezért ezeknek a betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### Beszűkült májfunkció

A Raszitrio a súlyosan beszűkült májműködésű hypertoniás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a Raszitrio-t közepes vagy súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg.

#### Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan az amlodipin alkalmazásakor is különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek.

#### Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Raszitrio ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknél köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

#### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasitrio alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

#### Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasitrio adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

### Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Rasitrio-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

### Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

### A Rasitrio interakcióira vonatkozó információk

A hypertóniás betegek populációs farmakokinetikai analízise a megfelelő ketős kombinációkkal végzett kezeléshez képest nem jelzett semmilyen, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciójában (AUC) és  $C_{max}$ -ban bekövetkező, klinikailag jelentős változást.

*A szérum káliumszintre ható gyógyszerek:* A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek:* A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Rasitrio-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitális glikozidok, antiaritmiás szerek).

*Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalícilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket:* Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Rasitrio és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

### Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

*Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)*

#### - *Kettős RAAS blokádnak*

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### - *Erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C<sub>max</sub>-át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C<sub>max</sub>-át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Nem javasolt (lásd 4.2 pont)*

#### - *Grépfrútlé*

A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C<sub>max</sub>-értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasitrio bevitelével egy időben nem szabad grépfrútlevet fogyasztani.

*Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges*

#### - *P-gp interakciók*

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### - *Közepes erősségű P-gp inhibitorok*

A ketokonazol (200 mg) vagy verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- *A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek*

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- *Furoszemid és toraszemid*

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történő egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont).

*Nincsenek kölcsönhatások*

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C<sub>max</sub>- vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C<sub>max</sub>-értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.



- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútlével kapcsoluló kölcsönhatást).

Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrútlé*

Az amlodipin grépfrúttal vagy grépfrútlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

#### Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.
- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

#### Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

#### A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

#### Nem javasolt

- *Lítium*

A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban lévő lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

#### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

- *Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok*

A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostatikus hypotóniát.

- *Amantadin*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

- *Antidiabetikus szerek (pl. insulin és az orális antidiabetikumok)*

A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

- *Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek*

Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

- *A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek*

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban lévő húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfonpirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

- *Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni*

A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek torsades de pointes-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

- *A szérum nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek*

A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

- *Béta-blokkolók és diazoxid*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

- *Ioncserélő gyanták*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

- *D-vitamin és kalciumsók*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérum kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiahoz vezethet.

- *Nem depolarizáló harántcsikoltizom-relaxánsok*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsikoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

- *Cytotoxikus gyógyszerek*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressív hatásait.

- *Digoxin vagy digitálisz glikozidok*

A tiazid-indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia kedvez a digitálisz-indukálta szívritmuszavarok megjelenésének (lásd 4.4 pont).

- *Metildopa*

Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

- *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Diuretikum által kiváltott dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

- *Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin)*

A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasitrio-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasitrio nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentáris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

A Rasitrio-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasitrio a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Rasitrio alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Rasitrio-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

### Termékenység

A Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren és 4 mg/kg/nap hidroklorotiazid dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasitrio-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, álmoságtól, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

A Rasitrio alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasitrio-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasitrio -val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasitrio alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb mellékhatások a hypotónia és a szédülés voltak. A Rasitrio egyes összetevőinek (aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Rasitrio mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid mellékhatásai gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### A Rasitrio-ra vonatkozó információk

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>
Gyakori Szédülés
<b>Érbetegségek és tünetek</b>
Gyakori Hypotónia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>
Gyakori Perifériás ödéma

A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. Egy rövid ideig tartó, kettős aktív-kontrollos vizsgálatban a Rasitrio esetén a perifériás ödéma előfordulási gyakorisága 7,1%, míg az aliszkiren/amlodipin esetén 8,0%, az amlodipin/hidroklorotiazid esetén 4,1% és az aliszkiren/hidroklorotiazid kettős kombináció esetén 2,0% volt.

Egy rövid ideig tartó, aktív-kontrollos vizsgálatban a hypotóniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

##### Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett egyéb mellékhatások a Rasitrio mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

### Aliszkiren

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren ismert mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Palpitációk, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasmenés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolyst (TEN), a szájnyálkahártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Heveny veselégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	Hyperkalaemia
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetet.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollós klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

*Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:* Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hypertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

*Hemoglobin és hematokrit:* Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

*Szérum kálium:* Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*Gyermekek:* A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

#### *Amlodipin*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Leukopenia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Allergiás reakciók
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori	Insomnia, hangulatváltozások (beleértve a szorongást is), depresszió
Ritka	Zavartság

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Somnolencia, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
Nem gyakori	Tremor, dysgeusia, ájulás, hypaesthesia, paraesthesia
Nagyon ritka	Hypertonia, perifériás neuropathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Palpitációk
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus, arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt)
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Kipirulás
Nagyon ritka	Vasculitis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasi fájdalom, hányinger
Nem gyakori	Hányás, dyspepsia, a széklethabitus változása (beleértve a hasmenést és a székrekedést is), szájszárazság
Nagyon ritka	Pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hepatitis, icterus, emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Alopecia, purpura, a bőrszín elvesztése, hyperhidrosis, pruritus, bőrképződés, exanthema
Nagyon ritka	Angiödéma, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, Quincke-ödéma, fotoszenzitivitás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Boka-duzzanat
Nem gyakori	Arthralgia, myalgia, izomgörcsök, hátfájás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Vizelési zavar, nocturia, gyakoribb vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Impotencia, gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Ödéma, fáradtság
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés

Extrapyramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.



### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Rasitrio-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert	Anaemia aplastica
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	Hypokalaemia
Gyakori	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-státusz romlása
Nagyon ritka	Hypochloraemiás alkalosis
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Ritka	Depresszió, alvászavarok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Szédülés, fejfájás, paresztézia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Ritka	Látásromlás
Nem ismert	Akut zárt zugú glaucoma
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Ritka	Szívrítmuszavarok
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Orthostaticus hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka	Háti diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka	Pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Ritka	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert	Erythema multiforme
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert	Izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nem ismert	Gyengeség, láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka	Glycosuria

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasitrio túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diuréziséből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiarritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat.

### Kezelés

Ha a Rasitrio mellett tünetekkel kísért hypotonia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hypotonia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterefogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok; ATC kód C09XA54

A Rasitrio három olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok csoportjába, az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába, valamint a hidroklorotiazidot, ami a tiazid diuretikumok csoportjába tartozik. Kombinációjukkor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának, a kalciumcsatorna-mediált vazodilatációnak és a nátrium-klorid kiválasztásnak egyesített hatásai nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményeznek, mint a megfelelő kettős kombinációk.

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Hypertoniás betegeknél a Rasitrio napi egyszeri adása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős csökkenését idézte elő, ami a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozással a Rasitrio esetén nagyobb vérnyomáscsökkenést észleltek minden órában, beleértve a kora reggeli órákat is, mint az adott kettős kombinációk esetén.

A Rasitrio-t egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban, 1181 betegen vizsgálták, akik közül a vizsgálat megkezdésekor 773-at közepesen súlyos hypertoniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) és 408-at súlyos hypertoniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) szenvedők közé soroltak. Nagyszámú beteg volt elhízott (49%), és a teljes populáció több mint 14%-ának volt cukorbetegsége. Az első 4 hetes kettős-vak kezelés alatt a betegek aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) 150/5/12,5 mg (N=308) hármas kombinációt vagy aliszkiren/HCT 150/12,5 mg (N=295), aliszkiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) és amlodipin/HCT 5/12,5 mg (N=295) kettős kombinációt kaptak. A betegek 4 hét után még további 4 hétig egy megemelt dózisú, kettős-vak aliszkiren/amlodipin/HCT 300/10/25 mg, aliszkiren/HCT 300/25 mg, aliszkiren/amlodipin 300/10 mg és amlodipin/HCT 10/25 mg kezelést kaptak.

Ebben a vizsgálatban a közepesen súlyos - súlyos hypertoniában szenvedő betegeknél a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a vizsgálat megkezdésétől 37,9/20,6 Hgmm-es, statisztikailag szignifikáns átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 31,4/18,0 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 28,0/14,3 Hgmm-rel, valamint az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 30,8/17,0 Hgmm-rel. A súlyos hypertoniában szenvedő betegeknél (a szisztolés vérnyomás  $\geq$ 180 Hgmm) a kiindulási értékhez képest a vérnyomáscsökkenés a Rasitrio esetén 49,5/22,5 Hgmm volt szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 38,1/17,6 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 33,2/14,3 Hgmm-rel és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 39,9/17,8 Hgmm-rel. Egy 588 betegből álló olyan alcsoportban, amelyben 65 évnél idősebb betegek alig, és 75 évnél idősebb betegek még kevesebben vettek részt, az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (300/10/25 mg) kombináció a kezelés megkezdésekor mért értékhez képest 39,7/21,1 Hgmm-es szisztolés/diasztolés átlagos vérnyomáscsökkenést idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) esetén észlelt 31,3/18,74 Hgmm-es, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 25,5/12,5 Hgmm-es és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 29,2/16,4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben (az alcsoport olyan betegekből állt, akiknél nem észleltek kóros értékeket, és a definíció szerint a vizsgálat megkezdése és annak végpontja között a szisztolés vérnyomásértékek közti különbség  $\geq$ 10 Hgmm volt). A Rasitrio hatását a kezelés megkezdése után már egy héttel megfigyelték. A közepesen súlyos - súlyos hypertoniában szenvedő betegeknél a vérnyomáscsökkentő hatás független volt az életkortól, a nemtől, a rassztól, a testtömeg-indextől és a túlsúllyal járó betegségektől (metabolikus szindróma és diabetes).

A Rasitrio a plazma renin-aktivitás (PRA) kiindulási értékhez viszonyított jelentős csökkenésével (-34%) társult, miközben az amlodipin - hidroklorotiazid kettős kombináció növelte a PRA-t (+170%). Jelenleg a PRA-ra gyakorolt hatásban mutatkozó különbségek klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 28-54 hetes, nyílt biztonságossági vizsgálatban a hatásosságot másodlagos végpontként értékelték, és a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a 28-54 hetes kezelés alatt 37,3/21,8 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő. A Rasitrio hatásossága egy éven át tartó kezelés alatt is fennmaradt, és nem volt bizonyíték a hatás csökkenésére.

Egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, 36 hetes, olyan idős betegekkel végzett vizsgálatban, akiknek a vérnyomása az aliszkiren/HCT 300/25 mg-mal nem volt beállítható (szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm), további, klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést észleltek a 36. heti végponton azoknál a betegeknél, akik 300/10/25 mg-os dózisban kaptak Rasitrio-t (az ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás/az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás 22. héten mért 15,0/8,6 Hgmm-es csökkenéséről a 36. heti végponton 30,8/14,1 Hgmm lett).

A Rasitrio-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 1155 betegnek adták, köztük 182 betegnek egy éven át vagy tovább. A Rasitrio-kezelés a legfeljebb 300 mg/10 mg/25 mg-os dózsig jól tolerálható volt, a nemkívánatos események teljes incidenciája a megfelelő kettős kombinációkéhoz hasonló volt, kivéve a tünetekkel járó hypotoniát. Egy rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatban a hypotoniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral (a tünetekkel járó hypotonia kivételével), a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A nemkívánatos események általában enyhék voltak, és átmeneti természetűek. A 75 évnél idősebb betegek vagy a jelentős szív- és érrendszeri káros betegségekben szenvedő betegek esetén csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kezelésnek egy klinikai nemkívánatos esemény miatti abbahagyása a Rasitrio-val kezelt betegek 3,6%-ánál, míg az aliszkiren/amlodipinnel kezelték 2,4%-ánál, az aliszkiren/hidroklorotiaziddal kezelték 0,7%-ánál és az amlodipin/ hidroklorotiaziddal kezelték 2,7%-ánál fordult elő.

#### Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

#### *Hypertonia*

Hypertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, 65 éves vagy idősebb geriátriai betegnél és 75 éves vagy idősebb geriátriai betegnél (30%) az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hypotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hypotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hypotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 36 hetes vizsgálatban, amelyben 820, ischaemiás balkamra diszfunkciós beteg vett részt, a maximális dózisú háttérkezelés esetén az aliszkiren mellett, a placebohoz viszonyítva nem észleltek a balkamrai végszisztolés térfogattal mért ventriculáris remodellingben bekövetkezett változást.

A kardiovaszkuláris halálozás, a szív elégtelenség miatti hospitalizáció, az ismételt szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatt végzett újraélesztés kombinált arányai az aliszkiren-csoportban és a placebo-csoportban is hasonlóak voltak. Ugyanakkor az aliszkirent kapó betegeknél lényegesen magasabb volt a hyperkalemiá, a hypotónia és a renális diszfunkció aránya, mint a placebo-csoportban.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renális kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renális szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,11 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 1,00, 1,23, 2-oldalas  $p=0,05$ ). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (37,9% versus 30,2%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,0% versus 12,1%), a hiperkalémia (38,9% versus 28,8%), a hipotóniával összefüggő események (19,7% versus 16,2%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,6%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirentre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok (lásd 4.4 pont).

#### *Szív-elektrofiziológia*

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

#### Amlodipin

A Rasiurio amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hipertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a  $dP/dt$ -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állapotoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hipertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

#### *Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél*

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

#### *Alkalmazása hypertóniás betegeknél*

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hypertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

#### Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl<sup>-</sup> kötőhelyért történő versengés révén a Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Raszitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Az aliszkirenből, amlodipinből és hidroklorotiazidból álló fix kombinációjú tabletták szájon át történő alkalmazását követően a csúcskoncentrációk az aliszkiren esetén 1-2 óra múlva, az amlodipin esetén 8 órán belül és a hidroklorotiazid esetén 2-3 órán belül alakultak ki. Az aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid felszívódásának sebessége és mértéke egy fix kombinációban történő alkalmazást követően hasonló ahhoz, mint amikor azokat különálló adagolási formákban alkalmazzák.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300/10/25 mg fix kombinációjú tablettával végzett, a táplálék hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin vagy hidroklorotiazid farmakokinetikájára.

### Aliszkiren

#### *Felszívódás*

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az  $AUC_{0-tau}$ -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

#### *Eloszlás*

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

#### *Linearitás*

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

#### *Gyermekek*

Harminckilenc (6-17 éves) hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

### Amlodipin

#### *Felszívódás*

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.



### *Eloszlás*

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafahérjékhez hipertóniás betegekben.

### *Biotranszformáció és elimináció*

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

### *Linearitás*

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

## Hidroklorotiazid

### *Felszívódás*

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ( $T_{max}$  kb. 2 óra).

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

### *Eloszlás*

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még a szerythrocytákbán.

### *Biotranszformáció és elimináció*

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

### *Linearitás*

Az átlagos AUC emelkedése lineáris, és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

## Speciális betegcsoportok

A Rasitrio hatásos napi egyszeri vérnyomáscsökkentő kezelés felnőtt betegeknél, tekintet nélkül a nemre, az életkorra, a testtömeg-indexre és az etnikai hovatartozásra.

### *Beszűkült veseműködés*

Hidroklorotiazid összetevője miatt a Rasitrio az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Rasitrio kezdő adagját (lásd 4.4 és 4.2 pont)

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a  $C_{max}$  1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Amint az egy majdnem kizárólag a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját. Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek az AUC 8-szoros emelkedését észlelték.

#### *Beszűkült májműködés*

A Rasitrio a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### *Geriátriai betegek*

A Rasitrio geriátriai betegeknek történő adását követő szisztémás expozícióra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Önmagában adva az aliszkiren AUC-je a geriátriai betegeknek (65 év felett) 50%-kal magasabb, mint a fiatal betegeknek. A plazma csúcskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami geriátriai betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknek adják, és a lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság szükséges, ha 75 éves és idősebb betegeknek adják (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél. Nincsenek specifikus adatok a hidroklorotiazid idős betegekre gyakorolt hatására vonatkozóan.

### *Gyermekpopuláció (18 éves kor alatt)*

A Rasitrio farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták. 74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodipint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Aliszkiren/hidroklorotiazid és aliszkiren/amlodipin

Önmagában a Rasitrio toxikológiáját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek, mivel ezeket a vizsgálatokat az egyes összetevőkkel már elvégezték.

Az aliszkiren/hidroklorotiazid és az aliszkiren/amlodipin kombinációjának toxicitási profilját a preklinikai vizsgálatokban jól jellemezték. A patkányok mindkét kombinációt általában jól tolerálták. A 2- és 13 hetes orális toxicitási vizsgálatokból származó eredmények az egyes összetevők esetén észleltekhöz hasonlóak.

#### Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

#### Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

#### *Reprodukciós toxicitás*

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

### *Fertilitás károsodása*

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa\*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

### *Karcinogenitás, mutagenitás*

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese\* a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

\*50 kg-os testtömeget véve alapul.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágsálókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A hidroklorotiazidnak egereknél és patkányoknál egyik nem esetében sem volt a fertilitásra gyakorolt mellékhatása azokban a vizsgálatokban, amikor a párzás előtt és a gesztáció alatt ezeket a fajokat a táplálékukon keresztül sorrendben legfeljebb napi 100 mg/kg-os és napi 4 mg/kg-os dózisoknak tették ki. Ezek a dózisok egereknél és patkányoknál mg/m<sup>2</sup> alapon a hidroklorotiazid maximális javasolt humán dózisának sorrendben 19-szeresét és 1,5-szeresét képviselik. (A számítások napi 25 mg/kg-os per os dózist és egy 60 kg-os beteget feltételeznek.)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
2 év

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
2 év

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
18 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz  
Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56x1 tablettát tartalmaz  
Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló gyűjtőcsomagolás 98x1 tablettát tartalmaz (2 darab 49x1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz  
A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/025-036

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

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

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világos vörös, ovaloid, konvex filmtabletta, metszett éllel és az egyik oldalán „300”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rasitrio helyettesítő kezelésként az esszenciális hypertonia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid kombinációval megfelelően beállított.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasitrio javasolt adagja naponta egy tablettá.

A napnak ugyanabban az időpontjában egyidejűleg aliszkirent, amlodipint és hidroklorotiazidot külön-külön tablettákban kapó betegek átállíthatók az összetevők ugyanazon dózisait tartalmazó Rasitrio fix kombinációjú tablettára.

A fix dózisu kombinációt csak a dózis emelését követően, az egyidejűleg adott egyes összetevők igazolt, stabil hatása után szabad alkalmazni. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

#### Speciális populációk

##### *65 éves és idősebb betegek*

A Rasitrio-val kezelt 65 éves és idősebb betegeknél bizonyíték van a hypotoniával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázatára. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák.

Ebben a betegcsoportban az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

### *75 éves és idősebb betegek*

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). A Rasitrio 75 éves és idősebb betegeknél történő alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a vérnyomás beállítását az egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid szabad kombinációjával végezték, és akiknél ez nem járt biztonságossági problémákkal, különösen hypotoniával. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű (számított glomeruláris filtrációs ráta [GFR] sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 59-30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

### *Beszűkült májfunkció*

A Rasitrio alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Rasitrio alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges enyhe-közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekpopuláció*

A Rasitrio biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Rasitrio-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Rasitrio bevitelével egyidőben (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, egyéb dihidropiridin-származékokkal vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatraemia, hypercalcaemia, tüneteket okozó hyperuricaemia és refrakter hypokalaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itraconazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).



- Súlyos hypotonia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasitrio-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége allergiás és az asztmás betegeknél.

##### Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

##### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádjá nem javasolt. Ha az egyidejű adását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a vérnyomást, a veseműködést és az elektrolitokat szorosan ellenőrizni kell.

Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### 65 éves és idősebb geriátriai betegek

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák. A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél. A 65 éves vagy annál idősebb betegek hajlamosabbak a Rasitrio-kezelést követő, hypotoniával összefüggő mellékhatásokra (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### 75 éves és idősebb geriátriai betegek

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek Rasitrio-ra vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasitrio-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasitrio alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Rasitrio-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Rasitrio adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni.

A tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotropin hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Rasitrio-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere-zavar nélkül is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Rasitrio csökkentené vagy megakadályozná a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

#### Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél azotaemiát válthatnak ki. Ha a Rasitrio-t beszűkült veseműködésű betegeknél alkalmazzák, akkor a szérumban elektrolitok, köztük a kálium, valamint a kreatinin és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javallt. Nem áll rendelkezésre adat olyan hypertoniás betegekkel kapcsolatban, akiknek a veseműködése súlyosan beszűkült (szérumban kreatininszint  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nőknél, illetve  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiaknál és/vagy a számított glomerulus filtrációs ráta (GFR)  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), akiknek az anamnesisében dialysis, nephrosis szindróma vagy renovascularis hypertonia szerepel. A Rasitrio a súlyosan beszűkült veseműködésű (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) hypertoniás vagy az anuriás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

A RAAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasitrio-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR  $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) ellenjavallt. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegeknél a Rasitrio alkalmazásával nincs tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges.

#### Beszűkült májfunkció

A Rasitrio a súlyosan beszűkült májműködésű hypertoniás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t közepes vagy súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg.

#### Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan az amlodipin alkalmazásakor is különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

#### Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknél szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Rasitrio ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknél köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

#### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasitrio alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

#### Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasitrio adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

### Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Raszitrio-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

### Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

### A Raszitrio interakcióira vonatkozó információk

A hypertóniás betegek populációs farmakokinetikai analízise a megfelelő ketős kombinációkkal végzett kezeléshez képest nem jelzett semmilyen, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciójában (AUC) és  $C_{max}$ -ban bekövetkező, klinikailag jelentős változást.

*A szérum káliumszintre ható gyógyszerek:* A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek:* A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Raszitrio-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitális glikozidok, antiaritmiás szerek).

*Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket:* Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Raszitrio és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

### Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

*Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)*

#### - *Kettős RAAS blokádnak*

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### - *Erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C<sub>max</sub>-át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C<sub>max</sub>-át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Nem javasolt (lásd 4.2 pont)*

#### - *Grépfrútlé*

A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C<sub>max</sub>-értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasitrio bevitelével egyidőben nem szabad grépfrútlevet fogyasztani.

*Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges*

#### - *P-gp interakciók*

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### - *Közepes erősségű P-gp inhibitorok*

A ketokonazol (200 mg) vagy verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- *A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek*

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- *Furoszemid és toraszemid*

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történő egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont).

*Nincsenek kölcsönhatások*

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izoszorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C<sub>max</sub>- vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C<sub>max</sub>-értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútlével kapcsoluló kölcsönhatást).

#### Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

##### Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

*Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges*

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrútlé*

Az amlodipin grépfrúttal vagy grépfrútlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.



#### Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.
- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

#### Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

#### A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

#### Nem javasolt

##### - *Lítium*

A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

#### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

##### - *Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok*

A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostatikus hypotóniát.

##### - *Amantadin*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

##### - *Antidiabetikus szerek (pl. insulin és az orális antidiabetikumok)*

A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

##### - *Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek*

Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

##### - *A kösvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek*

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban a húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfipirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

##### - *Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni*

A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek torsades de pointes-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.

- *A szérumban a nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek*

A vízhajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

- *Béta-blokkolók és diazoxid*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

- *Ioncserélő gyanták*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanta adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

- *D-vitamin és kalciumsók*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban a kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiahoz vezethet.

- *Nem depolarizáló harántcsikoltizom-relaxánsok*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsikoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

- *Cytotoxikus gyógyszerek*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressív hatásait.

- *Digoxin vagy digitális glikozidok*

A tiazid-indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia kedvez a digitális-indukálta szívritmuszavarok megjelenésének (lásd 4.4 pont).

- *Metildopa*

Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

- *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Diuretikum által kiváltott dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

- *Presszoraminok (pl. noradrenalin, adrenalin)*

A hidroklorotiazid csökkentheti a presszoraminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Raszitrio-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Raszitrio nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentáris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

A Rasitrio-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasitrio a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Rasitrio alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Rasitrio-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

### Termékenység

A Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren és 4 mg/kg/nap hidroklorotiazid dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasitrio-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, álmoságtól, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

A Rasitrio alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasitrio-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasitrio -val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasitrio alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb mellékhatások a hypotónia és a szédülés voltak. A Rasitrio egyes összetevőinek (aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Rasitrio mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid mellékhatásai gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### A Rasitrio-ra vonatkozó információk

##### **Idegrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori Szédülés

##### **Érbetegségek és tünetek**

Gyakori Hypotónia

##### **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

Gyakori Perifériás ödéma

A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. Egy rövid ideig tartó, kettős aktív-kontrollos vizsgálatban a Rasitrio esetén a perifériás ödéma előfordulási gyakorisága 7,1%, míg az aliszkiren/amlodipin esetén 8,0%, az amlodipin/hidroklorotiazid esetén 4,1% és az aliszkiren/hidroklorotiazid kettős kombináció esetén 2,0% volt.

Egy rövid ideig tartó, aktív-kontrollos vizsgálatban a hypotóniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

##### Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett egyéb mellékhatások a Rasitrio mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

### Aliszkiren

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren ismert mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Palpitatók, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasmenés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolysis (TEN), a szájnyálkahártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Heveny veselégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	Hyperkalaemia
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetet.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollós klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

*Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:* Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hypertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

*Hemoglobin és hematokrit:* Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

*Szérum kálium:* Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*Gyermekek:* A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

#### *Amlodipin*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Leukopenia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Allergiás reakciók
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori	Insomnia, hangulatváltozások (beleértve a szorongást is), depresszió
Ritka	Zavartság

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Somnolencia, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
Nem gyakori	Tremor, dysgeusia, ájulás, hypaesthesia, paraesthesia
Nagyon ritka	Hypertonia, perifériás neuropathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Palpitációk
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus, arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt)
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Kipirulás
Nagyon ritka	Vasculitis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasi fájdalom, hányinger
Nem gyakori	Hányás, dyspepsia, a széklethabitus változás (beleértve a hasmenést és a székrekedést is), szájszárazság
Nagyon ritka	Pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hepatitis, icterus, emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Alopecia, purpura, a bőrszín elvesztése, hyperhidrosis, pruritus, bőrképzés, exanthema
Nagyon ritka	Angiödéma, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, Quincke-ödéma, fotoszenzitivitás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Boka-duzzanat
Nem gyakori	Arthralgia, myalgia, izomgörcsök, hátfájás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Vizelési zavar, nocturia, gyakoribb vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Impotencia, gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Ödéma, fáradtság
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés

Extrapyramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Rasitrio-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert	Anaemia aplastica
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	Hypokalaemia
Gyakori	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-státusz romlása
Nagyon ritka	Hypochloraemiás alkalosis
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Ritka	Depresszió, alvászavarok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Szédülés, fejfájás, paresztézia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Ritka	Látásromlás
Nem ismert	Akut zárt zugú glaucoma
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Ritka	Szívrítmuszavarok
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Orthostaticus hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka	Háti diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka	Pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Ritka	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert	Erythema multiforme
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert	Izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nem ismert	Gyengeség, láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka	Glycosuria



## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasitrio túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diuréziséből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiaritmias gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat.

### Kezelés

Ha a Rasitrio mellett tünetekkel kísért hypotonia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hypotonia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterfogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok; ATC kód C09XA54

A Rasitrio három olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok csoportjába, az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába, valamint a hidroklorotiazidot, ami a tiazid diuretikumok csoportjába tartozik. Kombinációjukkor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának, a kalciumcsatorna-mediált vazodilatációnak és a nátrium-klorid kiválasztásnak egyesített hatásai nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményeznek, mint a megfelelő kettős kombinációk.

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Hypertóniás betegeknek a Rasitrio napi egyszeri adása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős csökkenését idézte elő, ami a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozással a Rasitrio esetén nagyobb vérnyomáscsökkenést észleltek minden órában, beleértve a kora reggeli órákat is, mint az adott kettős kombinációk esetén.

A Rasitrio-t egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban, 1181 betegen vizsgálták, akik közül a vizsgálat megkezdésekor 773-at közepesen súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) és 408-at súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) szenvedők közé soroltak. Nagyszámú beteg volt elhízott (49%), és a teljes populáció több mint 14%-ának volt cukorbetegsége. Az első 4 hetes kettős-vak kezelés alatt a betegek aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) 150/5/12,5 mg (N=308) hármas kombinációt vagy aliszkiren/HCT 150/12,5 mg (N=295), aliszkiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) és amlodipin/HCT 5/12,5 mg (N=295) kettős kombinációt kaptak. A betegek 4 hét után még további 4 hétig egy megemelt dózisú, kettős-vak aliszkiren/amlodipin/HCT 300/10/25 mg, aliszkiren/HCT 300/25 mg, aliszkiren/amlodipin 300/10 mg és amlodipin/HCT 10/25 mg kezelést kaptak.

Ebben a vizsgálatban a közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a vizsgálat megkezdésétől 37,9/20,6 Hgmm-es, statisztikailag szignifikáns átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 31,4/18,0 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 28,0/14,3 Hgmm-rel, valamint az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 30,8/17,0 Hgmm-rel. A súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek (a szisztolés vérnyomás  $\geq$ 180 Hgmm) a kiindulási értékhez képest a vérnyomáscsökkenés a Rasitrio esetén 49,5/22,5 Hgmm volt szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 38,1/17,6 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 33,2/14,3 Hgmm-rel és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 39,9/17,8 Hgmm-rel. Egy 588 betegből álló olyan alcsoportban, amelyben 65 évnél idősebb betegek alig, és 75 évnél idősebb betegek még kevesebben vettek részt, az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (300/10/25 mg) kombináció a kezelés megkezdésekor mért értékhez képest 39,7/21,1 Hgmm-es szisztolés/diasztolés átlagos vérnyomáscsökkenést idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) esetén észlelt 31,3/18,74 Hgmm-es, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 25,5/12,5 Hgmm-es és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 29,2/16,4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben (az alcsoport olyan betegekből állt, akiknél nem észleltek kóros értékeket, és a definíció szerint a vizsgálat megkezdése és annak végpontja között a szisztolés vérnyomásértékek közti különbség  $\geq$ 10 Hgmm volt). A Rasitrio hatását a kezelés megkezdése után már egy héttel megfigyelték. A közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a vérnyomáscsökkentő hatás független volt az életkortól, a nemtől, a rassztól, a testtömeg-indextől és a túlsúllyal járó betegségektől (metabolikus szindróma és diabetes).

A Rasitrio a plazma renin-aktivitás (PRA) kiindulási értékhez viszonyított jelentős csökkenésével (-34%) társult, miközben az amlodipin - hidroklorotiazid kettős kombináció növelte a PRA-t (+170%). Jelenleg a PRA-ra gyakorolt hatásban mutatkozó különbségek klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 28-54 hetes, nyílt biztonságossági vizsgálatban a hatásosságot másodlagos végpontként értékelték, és a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a 28-54 hetes kezelés alatt 37,3/21,8 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő. A Rasitrio hatásossága egy éven át tartó kezelés alatt is fennmaradt, és nem volt bizonyíték a hatás csökkenésére.

Egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, 36 hetes, olyan idős betegekkel végzett vizsgálatban, akiknek a vérnyomása az aliszkiren/HCT 300/25 mg-mal nem volt beállítható (szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm), további, klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést észleltek a 36. heti végponton azoknál a betegeknél, akik 300/10/25 mg-os dózisban kaptak Rasitrio-t (az ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás/az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás 22. héten mért 15,0/8,6 Hgmm-es csökkenéséről a 36. heti végponton 30,8/14,1 Hgmm lett).

A Rasitrio-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 1155 betegnek adták, köztük 182 betegnek egy éven át vagy tovább. A Rasitrio-kezelés a legfeljebb 300 mg/10 mg/25 mg-os dózsisig jól tolerálható volt, a nemkívánatos események teljes incidenciája a megfelelő kettős kombinációkéhoz hasonló volt, kivéve a tünetekkel járó hypotoniát. Egy rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatban a hypotoniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral (a tünetekkel járó hypotonia kivételével), a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A nemkívánatos események általában enyhék voltak, és átmeneti természetűek. A 75 évnél idősebb betegek vagy a jelentős szív- és érrendszeri káros betegségekben szenvedő betegek esetén csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kezelésnek egy klinikai nemkívánatos esemény miatti abbahagyása a Rasitrio-val kezelt betegek 3,6%-ánál, míg az aliszkiren/amlodipinnel kezelték 2,4%-ánál, az aliszkiren/hidroklorotiaziddal kezelték 0,7%-ánál és az amlodipin/ hidroklorotiaziddal kezelték 2,7%-ánál fordult elő.

### Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

### *Hypertonia*

Hypertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, 65 éves vagy idősebb geriátriai betegnél és 75 éves vagy idősebb geriátriai betegnél (30%) az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hypotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hypotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hypotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 36 hetes vizsgálatban, amelyben 820, ischaemiás balkamra diszfunkciós beteg vett részt, a maximális dózisú háttérkezelés esetén az aliszkiren mellett, a placebohoz viszonyítva nem észleltek a balkamrai végszisztolés térfogattal mért ventriculáris remodellingben bekövetkezett változást.

A kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, az ismételt szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatt végzett újraélesztés kombinált arányai az aliszkiren-csoportban és a placebo-csoportban is hasonlóak voltak. Ugyanakkor az aliszkirent kapó betegeknél lényegesen magasabb volt a hyperkalemia, a hypotonia és a renális diszfunkció aránya, mint a placebo-csoportban.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renális kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renális szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral vagy egy angiotenzin-receptor blokkolóval tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárója 1,11 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 1,00, 1,23, 2-oldalas  $p=0,05$ ). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (37,9% versus 30,2%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,0% versus 12,1%), a hiperkalémia (38,9% versus 28,8%), a hipotóniával összefüggő események (19,7% versus 16,2%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,6%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirentre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok (lásd 4.4 pont).

#### *Szív-elektrofiziológia*

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

#### Amlodipin

A Rasiurio amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hypertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a  $dP/dt$ -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állapotoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hypertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

#### *Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél*

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

#### *Alkalmazása hypertóniás betegeknél*

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hypertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinoprilt (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

#### Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl<sup>-</sup> kötőhelyért történő versengés révén a Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállítja két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Raszitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Az aliszkirenből, amlodipinből és hidroklorotiazidból álló fix kombinációjú tabletták szájon át történő alkalmazását követően a csúcskoncentrációk az aliszkiren esetén 1-2 óra múlva, az amlodipin esetén 8 órán belül és a hidroklorotiazid esetén 2-3 órán belül alakultak ki. Az aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid felszívódásának sebessége és mértéke egy fix kombinációban történő alkalmazást követően hasonló ahhoz, mint amikor azokat különálló adagolási formákban alkalmazzák.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300/10/25 mg fix kombinációjú tablettával végzett, a táplálék hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin vagy hidroklorotiazid farmakokinetikájára.

### Aliszkiren

#### *Felszívódás*

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az  $AUC_{0-tau}$ -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegekénél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

#### *Eloszlás*

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagy mértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

#### *Linearitás*

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

#### *Gyermekek*

Harminckilenc (6-17 éves) hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

### Amlodipin

#### *Felszívódás*

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

### *Eloszlás*

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafahérjékhez hipertóniás betegekben.

### *Biotranszformáció és elimináció*

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

### *Linearitás*

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

## Hidroklorotiazid

### *Felszívódás*

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ( $T_{max}$  kb. 2 óra).

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

### *Eloszlás*

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még a szerythrocytákbán.

### *Biotranszformáció és elimináció*

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

### *Linearitás*

Az átlagos AUC emelkedése lineáris, és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

## Speciális betegcsoportok

A Rasitrio hatásos napi egyszeri vérnyomáscsökkentő kezelés felnőtt betegeknél, tekintet nélkül a nemre, az életkorra, a testtömeg-indexre és az etnikai hovatartozásra.

### *Beszűkült veseműködés*

Hidroklorotiazid összetevője miatt a Rasitrio az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Rasitrio kezdő adagját (lásd 4.4 és 4.2 pont)



Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a  $C_{max}$  1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Amint az egy majdnem kizárólag a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját. Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek az AUC 8-szoros emelkedését észlelték.

#### *Beszűkült májműködés*

A Rasitrio a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### *Geriátriai betegek*

A Rasitrio geriátriai betegeknek történő adását követő szisztémás expozícióra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Önmagában adva az aliszkiren AUC-je a geriátriai betegeknek (65 év felett) 50%-kal magasabb, mint a fiatal betegeknek. A plazma csúcskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami geriátriai betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknek adják, és a lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság szükséges, ha 75 éves és idősebb betegeknek adják (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél. Nincsenek specifikus adatok a hidroklorotiazid idős betegekre gyakorolt hatására vonatkozóan.

### *Gyermekpopuláció (18 éves kor alatt)*

A Rasitrio farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták. 74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodipint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermekeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Aliszkiren/hidroklorotiazid és aliszkiren/amlodipin

Önmagában a Rasitrio toxikológiáját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek, mivel ezeket a vizsgálatokat az egyes összetevőkkel már elvégezték.

Az aliszkiren/hidroklorotiazid és az aliszkiren/amlodipin kombinációjának toxicitási profilját a preklinikai vizsgálatokban jól jellemezték. A patkányok mindkét kombinációt általában jól tolerálták. A 2- és 13 hetes orális toxicitási vizsgálatokból származó eredmények az egyes összetevők esetén észleltekhöz hasonlóak.

#### Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

#### Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

#### *Reprodukciós toxicitás*

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

### *Fertilitás károsodása*

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa\*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezelték 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

### *Karcinogenitás, mutagenitás*

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese\* a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszomszinten nem mutattak.

\*50 kg-os testtömeget véve alapul.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágsálókon végzett reprodukciós, toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A hidroklorotiazidnak egereknél és patkányoknál egyik nem esetében sem volt a fertilitásra gyakorolt mellékhatása azokban a vizsgálatokban, amikor a párzás előtt és a gesztáció alatt ezeket a fajokat a táplálékukon keresztül sorrendben legfeljebb napi 100 mg/kg-os és napi 4 mg/kg-os dózisoknak tették ki. Ezek a dózisok egereknél és patkányoknál mg/m<sup>2</sup> alapon a hidroklorotiazid maximális javasolt humán dózisának sorrendben 19-szeresét és 1,5-szeresét képviselik. (A számítások napi 25 mg/kg-os per os dózist és egy 60 kg-os beteg feltételeznek.)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
2 év

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
2 év

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
18 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56x1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló gyűjtőcsomagolás 98x1 tablettát tartalmaz (2 darab 49x1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/037-048

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barna, ovaloid, konvex filmtabletta, metszett éllel és az egyik oldalán „VIV” a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Rasitrio helyettesítő kezelésként az esszenciális hypertonia kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid kombinációval megfelelően beállított.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Rasitrio javasolt adagja naponta egy tablettá.

A napnak ugyanabban az időpontjában egyidejűleg aliszkirent, amlodipint és hidroklorotiazidot külön-külön tablettákban kapó betegek átállíthatók az összetevők ugyanazon dózisait tartalmazó Rasitrio fix kombinációjú tablettára.

A fix dózisú kombinációt csak a dózis emelését követően, az egyidejűleg adott egyes összetevők igazolt, stabil hatása után szabad alkalmazni. A dózist egyénileg kell meghatározni, és a beteg klinikai válaszreakciója alapján kell módosítani.

#### Speciális populációk

##### *65 éves és idősebb betegek*

A Rasitrio-val kezelt 65 éves és idősebb betegeknél bizonyíték van a hypotoniával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázatára. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák.

Ebben a betegcsoportban az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

### *75 éves és idősebb betegek*

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Raszitrio alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). A Raszitrio 75 éves és idősebb betegeknél történő alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél a vérnyomás beállítását az egyidejűleg adott aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid szabad kombinációjával végezték, és akiknél ez nem járt biztonságossági problémákkal, különösen hypotoniával. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

### *Beszűkült vesefunkció*

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű (számított glomeruláris filtrációs ráta [GFR] sorrendben 89-60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 59-30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hidroklorotiazid összetevő miatt a Raszitrio alkalmazása az anuriás betegeknél és a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Raszitrio angiotenzin II-receptor blokkolókkal (ARB) vagy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

### *Beszűkült májfunkció*

A Raszitrio alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A Raszitrio alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges enyhe-közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe-, közepes mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél az amlodipin adagolásának javaslatát nem állapították meg (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekpopuláció*

A Raszitrio biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben, egy kis vízzel kell lenyelni. A Raszitrio-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani a Raszitrio bevitelével egyidőben (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, egyéb dihidropiridin-származékokkal vagy egyéb szulfonamid-származékú hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.
- Veleszületett vagy idiopátiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).
- Anuria.
- Súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatraemia, hypercalcaemia, tüneteket okozó hyperuricaemia és refrakter hypokalaemia.
- Súlyos májkárosodás.
- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a két nagyon erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitor ciklosporinnal és itrakonazollal, valamint egyéb erős P-gp inhibitorokkal (pl. kinidin) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

- Súlyos hypotonia.
- Sokk (beleértve a kardiogén sokkot is).
- A balkamra kiáramlási pálya obstrukciója (pl. magas fokú aorta sztenózis).
- Hemodinamikailag instabil szívelégtelenség akut szívroham után.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános tudnivalók

Súlyos és tartós hasmenés esetén a Rasitrio-kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Csakúgy, mint minden vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, az ischaemiás szívbetegségben vagy az ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél a vérnyomás túlzott mértékű esése myocardialis infarctust vagy stroke-ot eredményezhet.

A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél.

Hidroklorotiazidra adott túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, bár nagyobb a valószínűsége allergiás és az asztmás betegeknél.

##### Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is súlyosbíthatja vagy aktiválhatja a systemás lupus erythematosust.

Hypertoniás krízisben az amlodipin biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

##### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Az arra érzékeny egyéneknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hiperkalémiáról, valamint a vesefunkcióban bekövetkező változásokról (az akut veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor (lásd 5.1 pont). Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkiren és egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin II-receptor blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádjá nem javasolt. Ha az egyidejű adását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a vérnyomást, a veseműködést és az elektrolitokat szorosan ellenőrizni kell.

Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### 65 éves és idősebb geriátriai betegek

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknél alkalmazzák. A nem komplikált hypertonia miatt Rasitrio-val kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal alakult ki tünetekkel járó hypotonia, mint az aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációval kezelt betegeknél. A 65 éves vagy annál idősebb betegek hajlamosabbak a Rasitrio-kezelést követő, hypotoniával összefüggő mellékhatásokra (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

##### 75 éves és idősebb geriátriai betegek

A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre a Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban. A lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság javasolt, beleértve a vérnyomás gyakoribb monitorozását is (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).



### Szívelégtelenség

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, mivel ezek fokozhatják a jövőbeli kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincsenek Rasitrio-ra vonatkozó kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási adatok (lásd 5.1 pont).

Az aliszkirent a furoszemiddel vagy a toraszemiddel kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

### Tünetekkel kísért hipotónia kockázata

A Rasitrio-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő az alábbi esetekben:

- a kifejezett volumenhiánnyal bíró betegeknél vagy a sóhiánnyal bíró betegeknél (pl. akik nagy dózisban kapnak diuretikumot) vagy
- az aliszkiren kombinált alkalmazásakor a RAAS-ra ható egyéb szerekkel.

A volumen- vagy sóhiányt a Rasitrio alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

### Az elektrolit-egyensúly felborulása

A Rasitrio-kezelést csak a hypokalaemia és minden, egyidejűleg fennálló hypomagnesaemia korrekciója után szabad elkezdni. A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hypokalaemiát válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hypokalaemiát. A tiazid diuretikumokat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek fokozott káliumvesztéssel járó betegségük van, mint amilyen a sóvesztő nephropathia vagy a prerenális (kardiogén eredetű) vesefunkció-károsodás. Ha a hidroklorotiazid-kezelés alatt hypokalaemia alakul ki, akkor a Rasitrio adását a kálium egyensúly stabil helyreállításáig abba kell hagyni.

A tiazid-diuretikumok alkalmazása mellett hypokalaemia alakulhat ki. A hypokalaemia kockázata nagyobb a májcirrózisos betegeknél, a heves diurézist tapasztaló betegeknél, azoknál a betegeknél, akiknél a per os elektrolit-bevitel nem megfelelő és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kortikoszteroid- vagy adrenokortikotropin hormon (ACTH) -kezelést kapnak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ezzel szemben a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren szedése során a szérumban a káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérumban az elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ACE-gátlókkal vagy ARB-vel történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pont).

A tiazid diuretikumok újonnan kialakuló hyponatraemiát és hypochloraemiás alkalosist válthatnak ki, vagy súlyosbíthatják a már meglévő hyponatraemiát. Neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát észleltek. A hidroklorotiazid-kezelést csak a már meglévő hyponatraemia korrekciója után szabad elkezdni. A Rasitrio-kezelés alatti súlyos vagy gyorsan kialakuló hyponatraemia esetén a kezelést a nátriumszint rendeződéséig abba kell hagyni.

Minden, tiazid diuretikumot kapó betegnél rendszeres időközönként ellenőrizni kell az elektrolitok, különösen a kálium, nátrium és magnézium egyensúlyzavarát.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszere-zavar nélkül is a szérumban kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknek és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Nincs arra bizonyíték, hogy a Rasitrio csökkentené vagy megakadályozná a diuretikum-indukálta hyponatraemiát. A klorid-hiány rendszerint enyhe, és általában nem igényel kezelést.

#### Beszűkült vesefunkció és vesetranszplantáció

A tiazid diuretikumok a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek azotaemiát válthatnak ki. Ha a Rasitrio-t beszűkült veseműködésű betegeknek alkalmazzák, akkor a szérumban elektrolitok, köztük a kálium, valamint a kreatinin és húgysav szérumszintjének rendszeres időközönkénti ellenőrzése javallt. Nem áll rendelkezésre adat olyan hypertoniás betegekkel kapcsolatban, akiknek a veseműködése súlyosan beszűkült (szérumban kreatininszint  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  vagy  $1,70 \text{ mg/dl}$  nőknél, illetve  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  vagy  $2,00 \text{ mg/dl}$  férfiaknál és/vagy a számított glomerulus filtrációs ráta (GFR)  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ), akiknek az anamnesisében dialysis, nephrosis szindróma vagy renovascularis hypertonia szerepel. A Rasitrio a súlyosan beszűkült veseműködésű (GFR  $< 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) hypertoniás vagy az anuriás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). Enyhe-, közepes mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknek nincs szükség az adag módosítására.

A RAAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha a Rasitrio-t veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos vagy elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség, diabetes mellitus vagy vesebetegség esetén adják. Az aliszkiren és az ACE-gátlók vagy ARB-k egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR  $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ ) ellenjavallt. A forgalomba hozatal követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknek akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegeknek a Rasitrio alkalmazásával nincs tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### Beszűkült májfunkció

A Rasitrio a súlyosan beszűkült májműködésű hypertoniás betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t közepes vagy súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknek adják (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében az amlodipin felezési ideje meghosszabbodik és az AUC-értékek magasabbak. Adagolási javaslatot nem állapítottak meg.

#### Aorta- és mitrális-billentyű stenosis, obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan az amlodipin alkalmazásakor is különös elővigyázatosság indokolt az aorta- és mitrális stenosisban vagy obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek.

#### Metabolikus és endokrin hatások

A többi tiazid diuretikumhoz hasonlóan, a hidroklorotiazid is megváltoztathatja a glükóz toleranciát és növelheti a szérumban koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknek szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikum adagjának módosítására. A Rasitrio ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknek ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

A hidroklorotiazid összetevő miatt a Rasitrio tünetekkel járó hyperuricaemiában ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A hidroklorotiazid a csökkent húgysav-clearance miatt emelheti a szérumban a húgysavszintet, és hyperuricaemiát okozhat vagy súlyosbíthatja azt, valamint az arra fogékony betegeknél köszvényt válthat ki.

A tiazidok csökkentik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagszerezavar nélkül is a szérumban a kalciumszint időszakos és enyhe emelkedését idézhetik elő. A Rasitrio ellenjavallt hypercalcaemiában szenvedő betegeknél és minden, már fennálló hypercalcaemia korrigálása után szabad csak alkalmazni. A Rasitrio adását abba kell hagyni, ha a kezelés alatt hypercalcaemia alakul ki. A szérumban a kalciumszintet a tiazid-kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

#### A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a Rasitrio alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkirennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

#### Anaphylaxiás reakciók és angioödéma

Az aliszkiren-kezelés alatt a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél angioödémáról vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) számoltak be.

Számos ilyen beteg anamnesisben angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyek angioödémát tudnak okozni, beleértve a RAS-blokkolókat is (angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók vagy angiotenzin-receptor blokkolók) (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően angioödémáról vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg (lásd 4.8 pont).

A túlérzékenységre hajlamos betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges.

Az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisben angioödéma szerepel, az aliszkiren-kezelés alatt magasabb lehet az angioödéma kialakulásának a kockázata (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges, ha olyan betegeknél rendelnek aliszkirent, akiknek az anamnesisében angioödéma szerepel, és az ilyen betegeket a kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.8 pont), különösen a kezelés elején.

Ha anaphylaxiás reakció vagy angioödéma alakul ki, akkor a Rasitrio adását azonnal fel kell függeszteni, megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. A betegeknél meg kell mondani, hogy jelentsenek az orvosuknak minden, allergiás reakcióra utaló tünetet, különösen a nehézlégzést vagy nehezített nyelést, az arc, a végtagok, a szemek, az ajkak vagy a nyelv feldagadását. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalin kell adni. Emellett a légutak átjárhatóságának fenntartásához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

### Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok adása mellett fényérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a Rasitrio-kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum adása ismét szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

### Akut zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami akut átmeneti myopiát és zárt zugú glaucomát okozó idioszinkráziás reakcióval hoztak összefüggésbe. A tünetek közé tartozik a látásélesség csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a lehető leggyorsabban történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhat az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### A Rasitrio interakcióira vonatkozó információk

A hypertóniás betegek populációs farmakokinetikai analízise a megfelelő ketős kombinációkkal végzett kezeléshez képest nem jelzett semmilyen, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciójában (AUC) és  $C_{max}$ -ban bekövetkező, klinikailag jelentős változást.

*A szérum káliumszintre ható gyógyszerek:* A hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását az aliszkiren kálium-megtakarító hatása csökkenti. Azonban a hidroklorotiazidnak ezt, a szérum káliumszintre gyakorolt hatását egyéb, káliumcsökkenéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. egyéb kaliuretikus vízhajtók, kortikoszteroidok, laxatívumok, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav-származékok) várhatóan potenciózzák. Ezzel szemben a RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérum káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérum káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*A szérum káliumszint-zavarok által befolyásolt gyógyszerek:* A szérum káliumszint időszakos ellenőrzése javallt, ha a Rasitrio-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekre hatással vannak a szérum káliumszint-zavarok (pl. digitális glikozidok, antiaritmiás szerek).

*Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 inhibitorokat (COX-2 gátlók), acetilszalicilsavat és a nem szelektív NSAID készítményeket:* Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Az NSAID-ok a hidroklorotiazid diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatását is csökkenthetik.

Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren és hidroklorotiazid a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, ami rendszerint reverzibilis. Ezért a Rasitrio és egy NSAID együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

### Az aliszkiren kölcsönhatásaira vonatkozó információk

*Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)*

#### - *Kettős RAAS blokádn*

Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

#### - *Erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok*

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C<sub>max</sub>-át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét körülbelül 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Egészséges egyéneknél az itraconazol (100 mg) az aliszkiren (150 mg) AUC-jét 6,5-szeresére, C<sub>max</sub>-át 5,8-szeresére emelte. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Nem javasolt (lásd 4.2 pont)*

#### - *Grépfrútlé*

A grépfrútlé aliszkirennel történő együttadása az aliszkiren AUC- és C<sub>max</sub>-értékének csökkenését eredményezte. 150 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 61%-os csökkenését, 300 mg aliszkirennel történő együttadás az aliszkiren AUC-értékének 38%-os csökkenését eredményezte. Ez a csökkenés valószínűleg annak a következménye, hogy a grépfrútlé gátolja a tápcsatornában az aliszkiren szerves anion transzporter polipeptid által mediált felvételét. A kezelés sikertelenségének kockázata miatt ezért a Rasitrio bevitelével egy időben nem szabad grépfrútlevet fogyasztani.

*Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges*

#### - *P-gp interakciók*

Az aliszkirennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a fő efflux-rendszer, ami az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában közreműködik, az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp). Egy klinikai vizsgálatban a P-gp induktor rifampicin az aliszkiren biohasznosulását körülbelül 50%-kal csökkentette. Egyéb P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását. Bár az aliszkiren esetében ezt nem vizsgálták, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is szabályozza, és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

#### - *Közepes erősségű P-gp inhibitorok*

A ketokonazol (200 mg) vagy verapamil (240 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren AUC-értékének sorrendben 76%-os vagy 97%-os emelkedését eredményezte. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol vagy verapamil jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisának kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal, verapamillal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

- *A szérumban káliumszintre ható gyógyszerek*

A RAAS-ra ható más szerekkel, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy a szérumban káliumszintet növelő szerekkel (pl. kálium-megtakarító vízajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, heparin) történő egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a szérumban káliumszintet befolyásoló más szerrel történő egyidejű gyógyszeres kezelést nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt. Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

- *Furoszemid és toraszemid*

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű *per os* alkalmazásának nem volt hatása az aliszkiren farmakokinetikájára, de a furoszemid-expozíciót 20-30%-kal csökkentette (az aliszkirennek az intramuscularisan vagy intravénásan alkalmazott furoszemidre gyakorolt hatását nem vizsgálták). A szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egyidejűleg adott furoszemid (60 mg/nap) és aliszkiren (300 mg/nap) többszöri adagját követően az első 4 óra során a vizelettel történő nátrium kiválasztás 31%-kal, a vizelet térfogat 24%-kal csökkent az önmagában adott furoszemidhez képest. A furoszemiddel és 300 mg aliszkirennel egyidejűleg kezelt betegek átlag testtömege (84,6 kg) nagyobb volt, mint a csak furoszemiddel kezelt betegek testtömege (83,4 kg). Napi 150 mg aliszkiren mellett kisebb változásokat észleltek a furoszemid farmakokinetikájában és hatásosságában.

A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jelzik, hogy az aliszkirennel történő egyidejű alkalmazást követően magasabb toraszemid dózisokat alkalmaztak. Ismert, hogy a toraszemid renális excretióját a szerves anion transzporterek (OAT-k) mediálják. Az aliszkiren minimális mértékben választódik ki a renális útvonalon keresztül, és a szájon át történő alkalmazást követően az aliszkiren dózisnak csak a 0,6%-a nyerhető vissza a vizeletből (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor mivel az aliszkirenről kimutatták, hogy a szerves anion transzporter polipeptid 1A2 (OATP1A2) szubsztrátja (lásd a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorokkal való kölcsönhatást), fennáll annak a lehetősége, hogy az aliszkiren a felszívódási folyamatra gyakorolt kölcsönhatással csökkenti a toraszemid plazma-expozíciót.

Ezért az aliszkirennel és *per os* furoszemiddel vagy toraszemiddel egyaránt kezelt betegeknél a furoszemid, a toraszemid vagy az aliszkiren-kezelés elkezdésekor vagy módosításakor az extracelluláris folyadék térfogatváltozásainak és a volumen-túlterheléssel járó állapotok lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében a furoszemid vagy a toraszemid hatásainak monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

- *Warfarin*

Az aliszkirennel a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

- *Kölcsönhatások ételekkel*

Az (alacsony magas zsírtartalmú) ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az aliszkiren felszívódását (lásd 4.2 pont).

*Nincsenek kölcsönhatások*

- Az aliszkirennel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izoszorbid-5-mononitrát és hidroklorotiazid. Kölcsönhatást nem mutattak ki.

- Az aliszkiren egyidejű alkalmazása metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az aliszkiren C<sub>max</sub>- vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott aliszkiren dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC- és C<sub>max</sub>-értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott aliszkiren nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az aliszkiren vagy ezen gyógyszerek adagolását.

- Az aliszkiren valamelyest csökkentheti a digoxin és a verapamil biohasznosulását.

- *CYP450 interakciók*

Az aliszkiren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkirent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölcsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiren-expozíció várható (a P-gp-re vonatkozó egyéb hivatkozásokat lásd a 4.5 pontban).

- *P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok*

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je és  $C_{max}$ -a 50%-kal megemelkedett. Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az aliszkiren biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az aliszkiren biohasznosulását.

- *Szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok*

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) inhibitorok szubsztrátja lehet. Ezért együttadásuk esetén fennáll az OATP inhibitorok és az aliszkiren közötti kölcsönhatás lehetősége (lásd a grépfrútlével történő kölcsönhatást).

#### Az amlodipin kölcsönhatásaira vonatkozó információk

##### Más gyógyszerek amlodipinre gyakorolt hatása

Egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges

- *CYP3A4-gátlók*

Az amlodipin erős vagy közepesen erős CYP3A4 gátlókkal (proteáz inhibitorok, antifungális azolok, makrolidok mint az eritromicin vagy klaritromicin, verapamil vagy diltiazem) történő egyidejű alkalmazása jelentősen megemelheti az amlodipin expozíciót. Ezen farmakokinetikai változásoknak idősek esetében van nagyobb klinikai jelentősége. Ezért klinikai ellenőrzésre és a dózis beállítására lehet szükség.

- *CYP3A4-induktorok*

A CYP3A4-induktorok amlodipinre kifejtett hatására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása alacsonyabb amlodipin plazmakoncentrációt eredményezhet. Az amlodipint óatosan kell a CYP3A4-induktorokkal együtt alkalmazni.

- *Grépfrútlé*

Az amlodipin grépfrúttal vagy grépfrútlével történő alkalmazása nem javasolt, mivel bizonyos betegeknél fokozódhat a biohasznosulás, ami a vérnyomáscsökkentő hatások növekedését eredményezi.

- *Dantrolén (infúzió)*

Állatoknál hyperkalaemiával társult, letális kamrafibrillációt és keringés összeomlást figyeltek meg verapamil és dantrolén intravénás adagolása után. A hyperkalaemia kockázata miatt a malignus hyperthermiára hajlamos betegeknél, és a malignus hyperthermia kezelése alatt a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin, alkalmazását kerülni kell.

#### Az amlodipin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

- Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásai összeadódnak más antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásaival.
- A szimvasztatin önmagában történő adásához képest a 10 mg amlodipin többszöri dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77%-os növekedését eredményezte. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát javasolt napi 20 mg-ra korlátozni.

#### Nincsenek kölcsönhatások

- A klinikai interakciós vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az atorvasztatin, a digoxin, a warfarin vagy a ciklosporin farmakokinetikáját.

#### A hidroklorotiazid kölcsönhatásokra vonatkozó további információk

Egyidejűleg alkalmazva az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

#### Nem javasolt

##### - *Lítium*

A tiazidok csökkentik a lítium renális clearance-ét, ezért a lítium-toxicitás kockázata a hidroklorotiazid mellett növekedhet. A lítium és a hidroklorotiazid együttes adása nem javasolt. Ha ez a kombináció elkerülhetetlennek mutatkozik, akkor az együttes alkalmazás ideje alatt a szérumban lítiumszint gondos monitorozása javasolt.

#### Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

##### - *Alkohol, barbiturátok vagy narkotikumok*

A tiazid diuretikumok olyan hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazása, amelyeknek szintén vérnyomáscsökkentő hatásuk van (pl. csökkentik a központi idegrendszeri szimpatikus aktivitást vagy direkt vasodilatátorok), potenciálhatja az orthostatikus hypotóniát.

##### - *Amantadin*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

##### - *Antidiabetikus szerek (pl. insulin és az orális antidiabetikumok)*

A tiazidok megváltoztathatják a glükóz toleranciát (lásd 4.4 pont). Az antidiabetikus gyógyszer dózisának módosítása lehet szükséges. A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiazid-kezelés mellett néha előforduló funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

##### - *Antikolinerg szerek és a gyomor motilitására ható egyéb gyógyszerek*

Az antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden) – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását. Ezzel szemben a prokinetikus hatóanyagok, például a ciszaprid várhatóan csökkenthetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását.

##### - *A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek*

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfonpirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

##### - *Gyógyszerek, melyek torsades de pointes-t képesek indukálni*

A hypokalaemia veszélye miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazni, amelyek torsades de pointes-t képesek előidézni, különösen az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel és bizonyos antipszichotikumokkal.



- *A szérumban a nátriumszintet befolyásoló gyógyszerek*

A vízajtók hyponatraemiás hatását felerősítheti az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint például az antidepresszánsok, antipszichotikumok, antiepileptikumok, stb. Ezeknek a gyógyszereknek a hosszan tartó alkalmazásakor elővigyázatosság javallt.

- *Béta-blokkolók és diazoxid*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

- *Ioncserélő gyanták*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódását csökkenti a kolesztiramin vagy a kolesztipol. Ez a tiazid diuretikumok szubterápiás hatását eredményezheti. Ezért a kölcsönhatások lehetőség szerinti minimalizálása érdekében a hidroklorotiazid és a gyanta adásának szétválasztása javasolt, például a hidroklorotiazidot legalább 4 órával a gyanták adása előtt vagy azt követően 4-6 órával kell alkalmazni.

- *D-vitamin és kalciumsók*

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban a kalciumszint emelkedését. A tiazid-típusú diuretikumok egyidejű alkalmazása a hypercalcaemiára predispónált betegeknél (pl. hyperparathyreosis, malignitás vagy D-vitamin mediált állapotok) a tubuláris kalcium-reabszorpció növelésével hypercalcaemiahoz vezethet.

- *Nem depolarizáló harántcsikoltizom-relaxánsok*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potenciózhatják a harántcsikoltizom-relaxánsok, mint például a kuráre-származékok hatásait.

- *Cytotoxikus gyógyszerek*

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkentik a cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) kiválasztódását, és potenciózhatják azok myelosuppressív hatásait.

- *Digoxin vagy digitális glikozidok*

A tiazid-indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia kedvez a digitális-indukálta szívritmuszavarok megjelenésének (lásd 4.4 pont).

- *Metildopa*

Elvétve előforduló haemolyticus anaemiáról számoltak be a hidroklorotiazid és a metildopa egyidejű alkalmazásakor.

- *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

Diuretikum által kiváltott dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódkészítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

- *Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin)*

A hidroklorotiazid csökkentheti a presszor aminokra, például a noradrenalinra adott választ. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége bizonytalan, és nem elegendő ahhoz, hogy eleve kizárja ezek alkalmazását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Rasitrio-t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a terhesség alatti potenciális kockázatokat. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasitrio nem alkalmazható az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az aliszkiren nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszert, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont).

Az amlodipin biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél magasabb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását (lásd 5.3 pont). Terhesség alatti alkalmazása csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak.

A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és olyan foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, mint például az icterus, az elektrolit-egyensúly felborulása és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem használható gestációs oedema, gestációs hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mivel az a plazmavolumen csökkenés és a placentáris hypoperfusio kockázatával járna, a betegség kezelésére gyakorolt jótékony hatások nélkül.

A hidroklorotiazid nem használható essentialis hypertonia kezelésére várandós nőknél, kivéve azon ritka eseteket, amikor az alternatív kezelés bevezetése nem megoldható.

A Rasitrio-t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni. A Rasitrio a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az aliszkiren kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. A tiazidok nagy dózisai intenzív diurézist okozva gátolhatják a tejtermelést.

A Rasitrio alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt. Ha a szoptatás alatt Rasitrio-t alkalmaznak, akkor a dózist a lehető legalacsonyabban kell tartani.

### Termékenység

A Rasitrio alkalmazásával kapcsolatban nincsenek a fertilitásra vonatkozó klinikai adatok.

Kalciumcsatorna-blokkolókkal kezelt néhány beteg esetében a spermatozoa feji végének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg. Az amlodipinnek a termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról nincs elegendő klinikai adat. Egy patkánykísérletekben a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást tapasztaltak (lásd 5.3 pont). Patkányok fertilitására maximum 250 mg/kg/nap aliszkiren és 4 mg/kg/nap hidroklorotiazid dózissal nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy a Rasitrio-kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Az amlodipin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az amlodipint szedő betegek szédüléstől, álmoságtól, fejfájástól, fáradtságtól vagy hányingertől szenvednek, a reakciókészségük romolhat.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

##### Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

A Rasitrio alább bemutatott biztonságossági profilja a Rasitrio-val végzett klinikai vizsgálatokon, valamint az egyes összetevők, az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid ismert biztonságossági profilján alapul. A Rasitrio -val kapcsolatos biztonságossági információk a 75 éves és idősebb betegek esetén korlátozottak.

A Rasitrio alkalmazása esetén észlelt leggyakoribb mellékhatások a hypotónia és a szédülés voltak. A Rasitrio egyes összetevőinek (aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid) valamelyikével korábban jelentett és a megfelelő bekezdésekben felsorolt mellékhatások a Rasitrio mellett is előfordulhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid mellékhatásai gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### A Rasitrio-ra vonatkozó információk

##### **Idegrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori Szédülés

##### **Érbetegségek és tünetek**

Gyakori Hypotónia

##### **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

Gyakori Perifériás ödéma

A perifériás ödéma az amlodipin ismert, dózisfüggő mellékhatása, és a forgalomba hozatalt követően az aliszkiren-kezelés kapcsán is beszámoltak róla. Egy rövid ideig tartó, kettős aktív-kontrollos vizsgálatban a Rasitrio esetén a perifériás ödéma előfordulási gyakorisága 7,1%, míg az aliszkiren/amlodipin esetén 8,0%, az amlodipin/hidroklorotiazid esetén 4,1% és az aliszkiren/hidroklorotiazid kettős kombináció esetén 2,0% volt.

Egy rövid ideig tartó, aktív-kontrollos vizsgálatban a hypotóniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

##### Az egyes összetevőkre vonatkozó kiegészítő információk

Az egyes összetevők valamelyikével korábban jelentett egyéb mellékhatások a Rasitrio mellett még akkor is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok során nem észlelték azokat.

### Aliszkiren

A súlyos mellékhatások közé tartozik az anaphylaxiás reakció és az angioödéma, melyekről a forgalomba hozatalt követően számoltak be, és ritkán előfordulhatnak (1000 betegből kevesebb mint 1-nél). A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az aliszkiren ismert mellékhatásait az alábbi táblázat mutatja be, a fix kombináció esetén fent ismertetett megállapodás szerint.

<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Palpitatók, perifériás ödéma
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Hipotónia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasmenés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nem ismert:	Májbetegség*, sárgaság, hepatitis, májelégtelenség**
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, a toxicus epidermalis necrolyst (TEN), a szájnyalvóhártya reakciókat, kiütés, viszketés, csalánkiütés
Ritka	Angioödéma, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Arthralgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Heveny veselégtelenség, beszűkült veseműködés
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	Hyperkalaemia
Nem gyakori	Májenzimszint emelkedés
Ritka	Hemoglobinszint csökkenés, hematokrit-csökkenés, a vér kreatininszintjének emelkedése

\*Klinikai tünetekkel és jelentősebb májműködési zavar laboratóriumi bizonyítékaival járó májbetegség izolált esetet.

\*\*Ideértve egy, a forgalomba hozatalt követően jelentett fulmináns májelégtelenség esetet, ahol nem zárható ki az aliszkirennel való ok-okozati összefüggés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása:

Túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás reakció és angioödéma fordultak elő az aliszkiren-kezelés során.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma és túlérzékenységi reakció, és gyakoriságuk hasonló volt, mint a placebo- vagy a komparátor kezelés mellett.

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödémára utaló tünetekről (az arc, az ajkak, a garat és/vagy a nyelv feldagadásáról) is beszámoltak. Számos ilyen beteg anamnesisében angioödéma vagy angioödémára utaló tünetek szerepeltek, amelyek néhány esetben olyan, más gyógyszerek alkalmazását követően következtek be, amelyekről ismert, hogy angioödémát okoznak, beleértve a RAAS-blokkolókat is (ACE-gátlók vagy ARB-k).

A forgalomba hozatalt követően angioödémás esetekről vagy angioödéma-szerű reakciókról számoltak be, amikor az aliszkirent ACE-gátlókkal és/vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal adták egyidejűleg.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakcióra/angioödémára utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési vagy nyelési nehézségre, kiütésre, viszketésre, csalánkiütésre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára, szédülésre) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak arthralgiáról. Bizonyos esetekben ez túlérzékenységi reakció részeként lépett fel.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

*Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:* Kontrollos klinikai vizsgálatokban az aliszkiren alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hypertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az aliszkiren nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

*Hemoglobin és hematokrit:* Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a RAAS-ra ható egyéb gyógyszerek, így pl. az ACE-gátlók és az ARB-k kapcsán is leírták.

*Szérum kálium:* Az aliszkiren szedése során a szérum káliumszint emelkedését észlelték, és ezt még súlyosbíthatja a RAAS-ra ható más szerek vagy az NSAID-ok egyidejű alkalmazása. Amennyiben az egyidejű alkalmazás szükségesnek bizonyul a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, a veseműködés (beleértve a szérum elektrolitok) időszakos meghatározása javasolt. Az aliszkiren ARB-kel vagy ACE-gátlókkal történő kombinációja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt, más betegeknél pedig nem javasolt (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

*Gyermekek:* A 39, 6-17 éves hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatából rendelkezésre álló korlátozott számú biztonságossági adat alapján a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan hasonló a hipertóniás felnőtt betegekéhez. Egyéb RAAS-blokkolókhöz hasonlóan, a fejfájás gyakori nemkívánatos esemény az aliszkirennel kezelt gyermekeknél.

#### *Amlodipin*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Leukopenia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Allergiás reakciók
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hyperglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori	Insomnia, hangulatváltozások (beleértve a szorongást is), depresszió
Ritka	Zavartság

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Somnolencia, fejfájás (különösen a kezelés kezdetén)
Nem gyakori	Tremor, dysgeusia, ájulás, hypaesthesia, paraesthesia
Nagyon ritka	Hypertonia, perifériás neuropathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori	Látászavar (beleértve a diplopiát is)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	Palpitációk
Nagyon ritka	Myocardialis infarctus, arrhythmia (beleértve a bradycardiát, ventriculáris tachycardiát és a pitvarfibrillációt)
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Kipirulás
Nagyon ritka	Vasculitis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hasi fájdalom, hányinger
Nem gyakori	Hányás, dyspepsia, a széklethabitus változása (beleértve a hasmenést és a székrekedést is), szájszárazság
Nagyon ritka	Pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Nagyon ritka	Hepatitis, icterus, emelkedett májenzimszintek (elsősorban cholestasisra utal)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Alopecia, purpura, a bőrszín elvesztése, hyperhidrosis, pruritus, bőrkéreg, exanthema
Nagyon ritka	Angiödéma, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, Quincke-ödéma, fotoszenzitivitás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Boka-duzzanat
Nem gyakori	Arthralgia, myalgia, izomgörcsök, hátfájás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Vizelési zavar, nocturia, gyakoribb vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Impotencia, gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Ödéma, fáradtság
Nem gyakori	Mellkasi fájdalom, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori	Testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés

Extrapyramidális szindróma kivételes eseteit jelentették.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran nagyobb adagokban, mint amik a Rasitrio-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknél:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Thrombocytopenia, néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, csontvelő depresszió, haemolyticus anaemia, leukopenia
Nem ismert	Anaemia aplastica
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	Hypokalaemia
Gyakori	Hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia
Ritka	Hypercalcaemia, hyperglykaemia, a diabeteses anyagcsere-státusz romlása
Nagyon ritka	Hypochloraemiás alkalosis
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Ritka	Depresszió, alvászavarok
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Ritka	Szédülés, fejfájás, paresztézia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Ritka	Látásromlás
Nem ismert	Akut zárt zugú glaucoma
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Ritka	Szívrítmuszavarok
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Orthostaticus hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon ritka	Respiratorikus distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Étvágycsökkenés, enyhe hányinger és hányás
Ritka	Háti diszkomfort, székrekedés, hasmenés
Nagyon ritka	Pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Ritka	Intrahepaticus cholestasis, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Urticaria és egyéb típusú kiütések
Ritka	Fényérzékenységi reakciók
Nagyon ritka	Cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, cutan lupus erythematosus reaktiválódása, vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis
Nem ismert	Erythema multiforme
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem ismert	Izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem ismert	Renalis dysfunctio, akut veseelégtelenség
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Impotencia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nem ismert	Gyengeség, láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	Koleszterin- és trigliceridszintek emelkedése
Ritka	Glycosuria

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

Az aliszkiren, az amlodipin és a hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a Rasitrio túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan az aliszkiren túladagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás.

Az amlodipinnel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a nagyfokú túladagolás túlzott mértékű perifériás vazodilatációt és esetleg reflex tachycardiát okozhat. Az amlodipin kapcsán jelentős és valószínűleg tartós, akár a halálos kimenetelű sokkig fokozódó és azt is magában foglaló szisztémás hipotenzióról számoltak be.

A hidroklorotiazid túladagolás a fokozott diuréziséből eredő elektrolitvesztéssel (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyosság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy felerősíthet a digitálisz glikozidok vagy egyes antiarritmiás gyógyszerek egyidejű alkalmazásával összefüggően szívritmuszavarokat.

### Kezelés

Ha a Rasitrio mellett tünetekkel kísért hypotonia alakul ki, akkor szupportív kezelést kell elkezdni.

Az amlodipin túladagolás miatt kialakuló, klinikailag jelentős hypotonia aktív kardiovaszkuláris támogatást igényel, beleértve a kardiális és respiratorikus működés gyakori monitorozását, a végtagok felpolcolását, valamint a keringő folyadékterfogat és az ürített vizelet mennyiségének figyelését.

Az érfal tónusának és a vérnyomásnak a helyreállítását egy vazokonstriktor segítheti, feltéve, ha alkalmazása nem ellenjavallt. Az intravénás kalcium-glükonát hasznos lehet a kalciumcsatorna-blokád okozta hatások visszafordítására.

Bizonyos esetekben érdemes lehet gyomormosást végezni. Egészséges önkénteseknél az aktív szénnek 10 mg amlodipin adása után legfeljebb 2 órán belül történő alkalmazása bizonyítottan csökkenti az amlodipin felszívódásának a sebességét.

Mivel az amlodipin fehérjekötődése magas, valószínűleg a dialízis nem segít.

Egy, a hemodializált, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban az aliszkiren dialízis clearance-e alacsony volt (az orális clearance <2%-a). Ezért aliszkiren túladagolás esetén a dialízis nem megfelelő kezelés.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, renin-inhibitorok; ATC kód C09XA54

A Rasitrio három olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás vérnyomásszabályozó hatását: az aliszkirent, ami a direkt renin-inhibitorok csoportjába, az amlodipint, ami a kalcium-antagonisták csoportjába, valamint a hidroklorotiazidot, ami a tiazid diuretikumok csoportjába tartozik. Kombinációjukkor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának, a kalciumcsatorna-mediált vazodilatációnak és a nátrium-klorid kiválasztásnak egyesített hatásai nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményeznek, mint a megfelelő kettős kombinációk.



### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Hypertóniás betegeknek a Rasitrio napi egyszeri adása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős csökkenését idézte elő, ami a teljes, 24 órás adagolási intervallum alatt fennmaradt. A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozással a Rasitrio esetén nagyobb vérnyomáscsökkenést észleltek minden órában, beleértve a kora reggeli órákat is, mint az adott kettős kombinációk esetén.

A Rasitrio-t egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban, 1181 betegen vizsgálták, akik közül a vizsgálat megkezdésekor 773-at közepesen súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás 160-180 Hgmm) és 408-at súlyos hypertóniában (ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás >180 Hgmm) szenvedők közé soroltak. Nagyszámú beteg volt elhízott (49%), és a teljes populáció több mint 14%-ának volt cukorbetegsége. Az első 4 hetes kettős-vak kezelés alatt a betegek aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) 150/5/12,5 mg (N=308) hármas kombinációt vagy aliszkiren/HCT 150/12,5 mg (N=295), aliszkiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) és amlodipin/HCT 5/12,5 mg (N=295) kettős kombinációt kaptak. A betegek 4 hét után még további 4 hétig egy megemelt dózisú, kettős-vak aliszkiren/amlodipin/HCT 300/10/25 mg, aliszkiren/HCT 300/25 mg, aliszkiren/amlodipin 300/10 mg és amlodipin/HCT 10/25 mg kezelést kaptak.

Ebben a vizsgálatban a közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a vizsgálat megkezdésétől 37,9/20,6 Hgmm-es, statisztikailag szignifikáns átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 31,4/18,0 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 28,0/14,3 Hgmm-rel, valamint az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 30,8/17,0 Hgmm-rel. A súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek (a szisztolés vérnyomás  $\geq$ 180 Hgmm) a kiindulási értékhez képest a vérnyomáscsökkenés a Rasitrio esetén 49,5/22,5 Hgmm volt szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) kombináció esetén észlelt 38,1/17,6 Hgmm-rel, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 33,2/14,3 Hgmm-rel és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 39,9/17,8 Hgmm-rel. Egy 588 betegből álló olyan alcsoportban, amelyben 65 évnél idősebb betegek alig, és 75 évnél idősebb betegek még kevesebben vettek részt, az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid (300/10/25 mg) kombináció a kezelés megkezdésekor mért értékhez képest 39,7/21,1 Hgmm-es szisztolés/diasztolés átlagos vérnyomáscsökkenést idézett elő, szemben az aliszkiren/amlodipin (300/10 mg) esetén észlelt 31,3/18,74 Hgmm-es, az aliszkiren/hidroklorotiazid (300/25 mg) esetén észlelt 25,5/12,5 Hgmm-es és az amlodipin/hidroklorotiazid (10/25 mg) esetén észlelt 29,2/16,4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenéssel szemben (az alcsoport olyan betegekből állt, akiknél nem észleltek kóros értékeket, és a definíció szerint a vizsgálat megkezdése és annak végpontja között a szisztolés vérnyomásértékek közti különbség  $\geq$ 10 Hgmm volt). A Rasitrio hatását a kezelés megkezdése után már egy héttel megfigyelték. A közepesen súlyos - súlyos hypertóniában szenvedő betegeknek a vérnyomáscsökkentő hatás független volt az életkortól, a nemtől, a rassztól, a testtömeg-indextől és a túlsúllyal járó betegségektől (metabolikus szindróma és diabetes).

A Rasitrio a plazma renin-aktivitás (PRA) kiindulási értékhez viszonyított jelentős csökkenésével (-34%) társult, miközben az amlodipin - hidroklorotiazid kettős kombináció növelte a PRA-t (+170%). Jelenleg a PRA-ra gyakorolt hatásban mutatkozó különbségek klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 28-54 hetes, nyílt biztonságossági vizsgálatban a hatásosságot másodlagos végpontként értékelték, és a Rasitrio a 300/10/25 mg-os dózisban a 28-54 hetes kezelés alatt 37,3/21,8 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenést (szisztolés/diasztolés) idézett elő. A Rasitrio hatásossága egy éven át tartó kezelés alatt is fennmaradt, és nem volt bizonyíték a hatás csökkenésére.

Egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, 36 hetes, olyan idős betegekkel végzett vizsgálatban, akiknek a vérnyomása az aliszkiren/HCT 300/25 mg-mal nem volt beállítható (szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm), további, klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést észleltek a 36. heti végponton azoknál a betegeknél, akik 300/10/25 mg-os dózisban kaptak Rasitrio-t (az ülő helyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomás/az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomás 22. héten mért 15,0/8,6 Hgmm-es csökkenéséről a 36. heti végponton 30,8/14,1 Hgmm lett).

A Rasitrio-t a befejezett klinikai vizsgálatokban több mint 1155 betegnek adták, köztük 182 betegnek egy éven át vagy tovább. A Rasitrio-kezelés a legfeljebb 300 mg/10 mg/25 mg-os dózsig jól tolerálható volt, a nemkívánatos események teljes incidenciája a megfelelő kettős kombinációkéhoz hasonló volt, kivéve a tünetekkel járó hypotoniát. Egy rövid ideig tartó, kontrollos vizsgálatban a hypotoniával potenciálisan összefüggő, bármilyen mellékhatás előfordulási gyakorisága 4,9% volt a Rasitrio, és legfeljebb 3,7% volt a kettős kombinációk esetén. A  $\geq 65$  éves betegeknél az előfordulási gyakoriság 10,2% volt a Rasitrio, és legfeljebb 5,4% volt a kettős kombinációk esetén.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nem mutatott semmilyen összefüggést a nemmel, az életkorral (a tünetekkel járó hypotonia kivételével), a testtömeg-indexszel, a rasszal vagy az etnikai hovatartozással. A nemkívánatos események általában enyhék voltak, és átmeneti természetűek. A 75 évnél idősebb betegek vagy a jelentős szív- és érrendszeri káros betegségekben szenvedő betegek esetén csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A kezelésnek egy klinikai nemkívánatos esemény miatti abbahagyása a Rasitrio-val kezelt betegek 3,6%-ánál, míg az aliszkiren/amlodipinnel kezelték 2,4%-ánál, az aliszkiren/hidroklorotiaziddal kezelték 0,7%-ánál és az amlodipin/ hidroklorotiaziddal kezelték 2,7%-ánál fordult elő.

### Aliszkiren

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAAS-t gátló egyéb gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

### *Hypertonia*

Hypertóniás betegekben az aliszkiren napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az aliszkiren hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az aliszkiren monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg aliszkiren 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az aliszkirent a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az aliszkiren additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal együtt adva.

Az aliszkiren-alapú kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy 9 hónapig tartó, 901, idős (65 éves vagy idősebb), esszenciális szisztolés hipertóniában szenvedő beteggel végzett, „nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban a ramipril-alapú kezeléséhez hasonlították. A napi 150 mg vagy 300 mg aliszkirent vagy a napi 5 mg vagy 10 mg ramiprilt 36 hétig adták, amit opcionálisan a 12. héten hidroklorotiazid (12,5 mg vagy 25 mg) és a 22. héten amlodipin-kezeléssel (5 mg vagy 10 mg) egészítettek ki. A 12 hétig tartó időszak alatt az aliszkiren monoterápia a szisztolés/diasztolés vérnyomást a ramipril esetén észlelt 11,6/3,6 Hgmm-hez képest 14,0/5,1 Hgmm-rel csökkentette, ami összhangban van azzal, hogy a választott adagok mellett az aliszkiren legalább olyan hatékony, mint a ramipril, és a különbség a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetén statisztikailag szignifikáns volt. A tolerabilitás mindkét terápiás karon hasonló volt, bár gyakrabban jelentettek köhögést a ramipril-, mint az aliszkiren-rezsim mellett (14,2%, illetve 4,4%), míg az aliszkiren-rezsim esetén a leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt (6,6%, illetve a ramipril-rezsim esetén 5,0%).

Egy 8 hétig tartó vizsgálatban 754, hipertóniában szenvedő, 65 éves vagy idősebb geriátriai betegnél és 75 éves vagy idősebb geriátriai betegnél (30%) az aliszkiren 75 mg-os, 150 mg-os és 300 mg-os adagja statisztikailag szignifikáns, nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést (szisztolést és diasztolést egyaránt) idézett elő a placebohoz képest. A 300 mg aliszkiren adása mellett nem mutattak ki további vérnyomáscsökkentő hatást a 150 mg aliszkirenhez képest. Az idős és nagyon idős betegek egyaránt jól tolerálták mindhárom adagot.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hypotóniát, illetve a pulzusszámra gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hypotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg aliszkiren monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hypotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 36 hetes vizsgálatban, amelyben 820, ischaemiás balkamra diszfunkciós beteg vett részt, a maximális dózisú háttérkezelés esetén az aliszkiren mellett, a placebohoz viszonyítva nem észleltek a balkamrai végszisztolés térfogattal mért ventriculáris remodellingben bekövetkezett változást.

A kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, az ismételt szívroham, a stroke és a hirtelen halál miatt végzett újraélesztés kombinált arányai az aliszkiren-csoportban és a placebo-csoportban is hasonlóak voltak. Ugyanakkor az aliszkirent kapó betegeknél lényegesen magasabb volt a hyperkalemiá, a hypotónia és a renális diszfunkció aránya, mint a placebo-csoportban.

Az aliszkiren cardiovascularis és/vagy renális kedvező hatását egy kettős-vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálatban, 8606, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben szenvedő (proteinuria és/vagy GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> által igazolt), olyan betegnél értékelték, akiknek vagy volt szív- és érrendszeri betegségük, vagy nem. A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg artériás vérnyomása jól be volt állítva. Az elsődleges kompozit végpontot a cardiovascularis és a renális szövődmények alkották.

Ebben a vizsgálatban a 300 mg aliszkirent hasonlították össze a placebóval, amikor azzal vagy egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor vagy egy angiotenzin-receptor blokkolót tartalmazó hagyományos kezelést egészítették ki. A vizsgálatot idő előtt befejezték, mert nem volt valószínű, hogy a résztvevőknek előnyük származott volna az aliszkiren alkalmazásából. A vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az elsődleges végpont relatív házárda 1,11 volt, és a placebo esetén volt kedvezőbb (95%-os konfidencia intervallum: 1,00, 1,23, 2-oldalas  $p=0,05$ ). Emellett az aliszkirennél a placebohoz viszonyítva a nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (37,9% versus 30,2%). Különösképpen emelkedett volt a veseműködési zavar (14,0% versus 12,1%), a hiperkalémia (38,9% versus 28,8%), a hipotóniával összefüggő események (19,7% versus 16,2%) és a megítélt stroke végpontok (3,4% versus 2,6%) előfordulási gyakorisága. A stroke megnövekedett előfordulási gyakorisága nagyobb volt a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az aliszkiren mortalitásra és cardiovascularis morbiditásra gyakorolt hatása jelenleg nem ismert.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az aliszkirentre vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre hosszútávú hatásossági adatok (lásd 4.4 pont).

#### *Szív-elektrofiziológia*

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

#### Amlodipin

A Rasiurio amlodipin összetevője gátolja a kalcium ionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz kötődik.

A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalcium ezen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegekben terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin vazodilatációt okoz, melynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazma katekolaminszintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegekben korreláció mutatható ki.

Egészséges vesefunkciójú hypertóniás betegekben az amlodipin terápiás adagjainak hatására csökkent a renális vaszkuláris rezisztencia, és nőtt a glomeruláris filtrációs ráta, valamint az effektív renális plazma-átáramlás, a filtrációs frakció változása, illetve proteinuria jelentkezése nélkül.

Más kalciumcsatorna-blokkolókhöz hasonlóan, amlodipinnel kezelt egészséges kamrafunkciójú betegeknél a szív működés hemodinamikai mérései nyugalomban és terhelésre (vagy pacemaker-ingerlésre) általában azt mutatták, hogy kismértékben nő a kardiális index, a  $dP/dt$ -re, a bal kamrai végdiasztolés nyomásra vagy térfogatra gyakorolt jelentős hatás nélkül. Hemodinamikai vizsgálatokban az egészséges állapotoknak, illetve embereknek terápiás adagban adott amlodipin alkalmazásához nem társult negatív inotrop hatás, még akkor sem, ha emberekben béta-blokkolókkal egyidejűleg alkalmazták.

Egészséges állatokban és emberekben az amlodipin nem befolyásolja a sinus csomó működését, illetve az atrioventrikuláris átvezetést. Azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmazták amlodipint és béta-blokkolókat hypertóniás vagy anginás betegekben, nem észleltek az elektrokardiográfiás paraméterekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Kimutatták, hogy az amlodipinnek a krónikus stabil anginában, vazospasztikus anginában és angiográfiával igazolt koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél kedvező klinikai hatása van.

#### *Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél*

A kalciumcsatorna-blokkolókat, köztük az amlodipint is óvatosan kell alkalmazni a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mert azok növelhetik a jövőbeni kardiovaszkuláris események és mortalitás kockázatát.

#### *Alkalmazása hypertóniás betegeknél*

Az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT – a szívroham megelőzése érdekében végzett vérnyomás- és lipidszint-csökkentő kezelés) elnevezésű, randomizált, kettős-vak, morbiditási-mortalitási vizsgálatot azért végezték, hogy összehasonlítsák az újabb kezeléseket: enyhe, közepesen súlyos hypertóniában a tiazid-diuretikum, napi 12,5-25 mg klórtalidon mellé elsővonalbeli kezelésként adott, napi 2,5-10 mg amlodipint (kalciumcsatorna-blokkoló) vagy a napi 10-40 mg lizinopril (ACE-gátló).

Összesen 33 357, 55 éves vagy idősebb hypertóniás beteget randomizáltak és követték átlagosan 4,9 évig. A betegeknek legalább még egy, koszorúér-betegséghez vezető kockázati tényezőjük volt, köztük: korábbi myocardialis infarctus vagy stroke (>6 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt) vagy egyéb, igazolt atheroscleroticus eredetű kardiovaszkuláris betegség (összesen 51,5%), 2-es típusú diabétesz (36,1%), nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterinszint <35 mg/dl vagy <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammal vagy echocardiographiával diagnosztizált balkamra hipertrófia (20,9%), aktuális dohányzás (21,9%).

Az elsődleges kompozit végpontot a végzetes koszorúér-betegség vagy a nem végzetes myocardialis infarctus alkotta. Az elsődleges végpontban nem mutatkozott lényeges különbség az amlodipin-alapú és a klórtalidon-alapú terápiák között: kockázati arány (RR): 0,98; 95%-os CI: (0,90-1,07); p=0,65. A másodlagos végpontok között, a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága (egy kompozit kombinált kardiovaszkuláris végpont összetevője) szignifikánsan magasabb volt az amlodipin-csoportban, mint a klórtalidon-csoportban (10,2%, vs 7,7%; RR: 1,38; 95%-os CI: [1,25-1,52]; p<0,001). Ugyanakkor az összmortalitásban nem volt szignifikáns különbség az amlodipin-alapú kezelés és a klórtalidon-alapú kezelés között: RR: 0,96; 95%-os CI: [0,89-1,02] p=0,20.

#### Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese disztális kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vesekéregben van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a disztális kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl<sup>-</sup> kötőhelyért történő versengés révén a Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-szimporter (olyan ko-transzporter molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit visszaszívási mechanizmus befolyásolása: közvetlenül a nátrium és a klorid kiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével, és indirekt módon ennek diuretikus hatásával csökkenti a plazmatérfogatot, ennek következtében növeli a plazma renin-aktivitást és az aldosteron-szekréciót, a vizelettel történő káliumvesztést, és fokozza a szérum káliumszint csökkenését.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Rasitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől esszenciális hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Az aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid kombináció

Az aliszkirenből, amlodipinből és hidroklorotiazidból álló fix kombinációjú tabletták szájon át történő alkalmazását követően a csúcskoncentrációk az aliszkiren esetén 1-2 óra múlva, az amlodipin esetén 8 órán belül és a hidroklorotiazid esetén 2-3 órán belül alakultak ki. Az aliszkiren, amlodipin és hidroklorotiazid felszívódásának sebessége és mértéke egy fix kombinációban történő alkalmazást követően hasonló ahhoz, mint amikor azokat különálló adagolási formákban alkalmazzák.

Egy standard, nagy zsírtartalmú étellel és 300/10/25 mg fix kombinációjú tablettával végzett, a táplálék hatását értékelő vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az étel hasonló mértékben csökkentette a fix kombinációjú tablettában lévő aliszkiren felszívódásának a sebességét és annak mértékét, mint az aliszkirennel végzett monoterápia esetén. A tápláléknak nincs hatása a fix kombinációjú tablettában lévő amlodipin vagy hidroklorotiazid farmakokinetikájára.

### Aliszkiren

#### *Felszívódás*

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúcskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alacsony zsírtartalmú ételek a  $C_{max}$ -ot 76%-kal és az  $AUC_{0-tau}$ -t 67%-kal csökkentik a hipertóniás betegeknél. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

#### *Eloszlás*

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

#### *Biotranszformáció és elimináció*

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

#### *Linearitás*

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a  $C_{max}$  ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

#### *Gyermekek*

Harminckilenc (6-17 éves) hipertóniás gyermek aliszkiren-kezelésének farmakokinetikai vizsgálatában – melyben az aliszkirent granulátum formájában (3,125 mg/tabletta), naponta 2 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg adagban adták – a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttekéhez. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy a kor, a testtömeg vagy a nem bármilyen jelentős hatással lenne az aliszkiren szisztémás expozíciójára (lásd 4.2 pont).

### Amlodipin

#### *Felszívódás*

Az amlodipin (önmagában) terápiás adagjainak szájon át történő alkalmazása után az amlodipin csúcskoncentrációja a plazmában 6-12 órán belül alakul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64-80% közé esik. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

### *Eloszlás*

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. Az amlodipinnel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringő gyógyszer körülbelül 97,5%-ban kötődik plazmafahérjékhez hipertóniás betegekben.

### *Biotranszformáció és elimináció*

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90%) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká, a kiindulási vegyület 10%-a és a metabolitok 60%-a választódik ki a vizeletben.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30-50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

### *Linearitás*

Az amlodipin 5 mg és 10 mg közötti terápiás dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat.

## Hidroklorotiazid

### *Felszívódás*

Egyetlen orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ( $T_{max}$  kb. 2 óra).

A táplálék hidroklorotiazid felszívódásra gyakorolt hatásának, ha van egyáltalán, kicsi a klinikai jelentősége. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 70%.

### *Eloszlás*

A látszólagos megoszlási térfogat 4-8 l/kg. A keringő hidroklorotiazid a szérumproteinekhez kötődik (40-70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid a plazmában észlelhető szint mintegy háromszorosának megfelelő szinten akkumulálódik még a szerythrocytákbán.

### *Biotranszformáció és elimináció*

A hidroklorotiazid elsősorban változatlan vegyület formájában eliminálódik. A hidroklorotiazid a plazmából a terminális eliminációs fázisban átlagosan 6-15 órás felezési idővel eliminálódik. Ismételt adagolás mellett a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció minimális. A felszívódott adag több mint 95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze.

### *Linearitás*

Az átlagos AUC emelkedése lineáris, és a terápiás tartományban a dózissal arányos.

## Speciális betegcsoportok

A Rasitrio hatásos napi egyszeri vérnyomáscsökkentő kezelés felnőtt betegeknél, tekintet nélkül a nemre, az életkorra, a testtömeg-indexre és az etnikai hovatartozásra.

### *Beszűkült veseműködés*

Hidroklorotiazid összetevője miatt a Rasitrio az anuriában vagy a súlyos vesekárosodásban (GFR <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges módosítani a Rasitrio kezdő adagját (lásd 4.4 és 4.2 pont)

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív  $C_{\max}$ - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az aliszkiren nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). Az aliszkiren ARB-vel vagy ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknek (GFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az aliszkiren farmakokinetikáját hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek vizsgálták. Az aliszkiren egyszeri, szájon át adott 300 mg-os adagjának alkalmazása az aliszkiren farmakokinetikájának nagyon kismértékű változásával járt (a  $C_{\max}$  1,2-szeresnél kisebb változása, az AUC legfeljebb 1,6-szeres emelkedése) a megfelelő egészséges egyénekhez képest. A hemodialízis időzítése nem változtatta meg jelentősen az aliszkiren farmakokinetikáját az ESRD-ben szenvedő betegeknek. Ezért, amennyiben a hemodialízist kapó, ESRD-ben szenvedő betegeknek az aliszkiren adását szükségesnek tartják, ezeknél a betegeknek a dózis módosítása nem indokolt. Az aliszkiren alkalmazása azonban nem javasolt súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (lásd 4.4 pont).

Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja számottevő mértékben a vesefunkció beszűkülése.

Amint az egy majdnem kizárólag a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját. Beszűkült veseműködés fennállása esetén a hidroklorotiazid átlagos plazma csúcskoncentráció és AUC-értéke emelkedett, és a vizelettel történő kiválasztás sebessége csökkent. Az enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a hidroklorotiazid AUC 3-szoros emelkedését észlelték. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek az AUC 8-szoros emelkedését észlelték.

#### *Beszűkült májműködés*

A Rasitrio a súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy közepesen súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdőadagját.

Az amlodipin beszűkült májfunkciójú betegnél történő alkalmazásáról nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre. A májelégtelenségben szenvedő betegekben az amlodipin csökkent clearance-e az AUC megközelítőleg 40-60%-os növekedését eredményezi. Ezért a beszűkült májfunkciójú betegeknek elővigyázatosság szükséges.

#### *Geriátriai betegek*

A Rasitrio geriátriai betegeknek történő adását követő szisztémás expozícióra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Önmagában adva az aliszkiren AUC-je a geriátriai betegeknek (65 év felett) 50%-kal magasabb, mint a fiatal betegeknek. A plazma csúcskoncentráció eléréséig szükséges idő az amlodipin esetén idős és fiatalabb alanyoknál hasonló. Az amlodipin-clearance csökkenő tendenciát mutat, ami geriátriai betegeknek az AUC és az eliminációs felezési idő emelkedését eredményezi. Ezért fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Rasitrio-t 65 éves és idősebb betegeknek adják, és a lehető legnagyobb mértékű elővigyázatosság szükséges, ha 75 éves és idősebb betegeknek adják (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Néhány adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél. Nincsenek specifikus adatok a hidroklorotiazid idős betegekre gyakorolt hatására vonatkozóan.



### *Gyermekpopuláció (18 éves kor alatt)*

A Rasitrio farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták. 74 hipertóniás, naponta egyszeri vagy kétszeri, 1,25 mg és 20 mg közötti amlodipint kapó, 1-17 éves (34 beteg 6-12 éves, 28 beteg 13-17 éves) gyermeken végeztek populációs farmakokinetikai vizsgálatot. A 6-12 éves gyermekekben és a 13-17 éves serdülőkben a jellemző orális clearance (CL/F) 22,5 l/óra, illetve 27,4 l/óra volt a fiúkban, és 16,4 l/óra, illetve 21,3 l/óra volt a lányokban. Nagyfokú egyének közötti különbség volt megfigyelhető. A 6 évesnél fiatalabb gyermekektől kapott információ korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Aliszkiren/hidroklorotiazid és aliszkiren/amlodipin

Önmagában a Rasitrio toxikológiáját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek, mivel ezeket a vizsgálatokat az egyes összetevőkkel már elvégezték.

Az aliszkiren/hidroklorotiazid és az aliszkiren/amlodipin kombinációjának toxicitási profilját a preklinikai vizsgálatokban jól jellemezték. A patkányok mindkét kombinációt általában jól tolerálták. A 2- és 13 hetes orális toxicitási vizsgálatokból származó eredmények az egyes összetevők esetén észleltekhöz hasonlóak.

#### Aliszkiren

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

#### Amlodipin

Az amlodipinre vonatkozó biztonságossági adatok klinikailag és nem klinikailag egyaránt kellően megalapozottak.

#### *Reprodukciós toxicitás*

Patkányokkal és egerekkel végzett reprodukciós vizsgálatok az ellés időpontjának későbbre tolódását, a vajúdas időtartamának megnyúlását és az utódok alacsonyabb túlélését mutatták, az ember számára maximálisan javasolt dózis 50-szeresét alkalmazva mg/testsúly kg-ra vonatkoztatva.

### *Fertilitás károsodása*

Legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisu (ami a mg/m<sup>2</sup> alapon számolt, maximálisan 10 mg javasolt humán dózis 8-szorosa\*) amlodipinnel kezelt patkányoknál (hímek 64 napon át, nőstények 14 napon át párzás előtt) nem volt termékenységre gyakorolt hatás. Egy másik, patkányokkal végzett vizsgálatban, amiben hím patkányokat kezeltek 30 napon keresztül, mg/kg-ra vonatkoztatva az embernél alkalmazott dózisokhoz hasonló amlodipin-bezilát adagokkal, csökkent a plazma folliculus stimuláló hormon és tesztoszteron szintje, valamint a spermium denzitásának, az érett spermiumok számának és a Sertolli sejtek számának csökkenését tapasztalták.

### *Karcinogenitás, mutagenitás*

Patkányok és egerek 2 éves táplálékhoz adott amlodipin-kezelése 0,5, 1,25 és 2,5 mg/ttkg/nap dózisszintet biztosító számított koncentrációnál nem mutatott karcinogenitást. A legmagasabb adag (egereknél hasonló, patkányoknál a kétszerese\* a mg/m<sup>2</sup> alapon javasolt 10 mg-os maximális klinikai dózisszintnek) megközelítette az egereknél mért maximális tolerálható adagot, patkányoknál azonban nem.

Mutagenitási vizsgálatok gyógyszerrel kapcsolatos hatást sem gén-, sem kromoszómaszinten nem mutattak.

\*50 kg-os testtömeget véve alapul.

### Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid embereken történő alkalmazását preklinikai vizsgálatok, köztük *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok és rágsálókon végzett reprodukív toxicitási és karcinogenitási vizsgálatok támasztják alá. A hidroklorotiaziddal kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, melyekre a megfelelő részekben utalás történik.

A hidroklorotiazidnak egereknél és patkányoknál egyik nem esetében sem volt a fertilitásra gyakorolt mellékhatása azokban a vizsgálatokban, amikor a párzás előtt és a gesztáció alatt ezeket a fajokat a táplálékukon keresztül sorrendben legfeljebb napi 100 mg/kg-os és napi 4 mg/kg-os dózisoknak tették ki. Ezek a dózisok egereknél és patkányoknál mg/m<sup>2</sup> alapon a hidroklorotiazid maximális javasolt humán dózisának sorrendben 19-szeresét és 1,5-szeresét képviselik. (A számítások napi 25 mg/kg-os per os dózist és egy 60 kg-os beteget feltételeznek.)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Povidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
2 év

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:  
2 év

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:  
18 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu naptáros buboréksomagolás:  
Az egységcsomagolás 14, 28, 56, 98 tablettát tartalmaz

PVC/poliklórt trifluor-etilén (PCTFE) - Alu buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 30, 90 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás) 56x1 tablettát tartalmaz

Az adagokra bontható csomagolásokból (adagonként perforált buboréksomagolás) álló gyűjtőcsomagolás 98x1 tablettát tartalmaz (2 darab 49x1 tablettás csomagolás)

PA/Alu/PVC – Alu naptáros buboréksomagolás:

Az egységcsomagolás 14, 28, 56 tablettát tartalmaz

A gyűjtőcsomagolás 98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/049-060

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Olaszország

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

### • Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

### • Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciális tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

### • Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ALTITUDE vizsgálat végleges vizsgálati jelentését, amely tartalmazza az aktív kezelési fázisnak a két különböző záró időpontra vonatkozó eredményeit lefedő, 1 éves biztonságossági kiterjesztésű fázist.	2013. október 31.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buborékcsoomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta  
28 tabletta  
30 tabletta  
56 tabletta  
90 tabletta  
98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/730/001	14 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/009	14 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/002	28 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/010	28 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/003	30 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/004	56 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/011	56 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/007	56 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/730/005	90 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/006	98 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - BLUEBOX NÉLKÜL**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.  
2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49x1 tablettát tartalmaz.

Külön nem árusítható.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/730/012

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/008

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).  
98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49x1 tablettás csomagolás).

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(OK)

EU/1/11/730/012

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/008

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁROS) (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta  
28 tabletta  
30 tabletta  
56 tabletta  
90 tabletta  
98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/730/013	14 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/021	14 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/014	28 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/022	28 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/015	30 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/016	56 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/023	56 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/019	56 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/730/017	90 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/018	98 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - BLUEBOX NÉLKÜL**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.  
2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49x1 tablettát tartalmaz.

Külön nem árusítható.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(OK)

EU/1/11/730/024

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/020

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).  
98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49x1 tablettás csomagolás).

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/024	98 tableta (2x49, PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/730/020	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁROS) (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buborékcsomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta  
28 tabletta  
30 tabletta  
56 tabletta  
90 tabletta  
98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/730/025	14 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/033	14 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/026	28 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/034	28 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/027	30 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/028	56 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/035	56 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/031	56 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/730/029	90 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/030	98 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - BLUEBOX NÉLKÜL**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.  
2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49x1 tablettát tartalmaz.

Külön nem árusítható.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (ID)

EU/1/11/730/036

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/032

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).  
98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49x1 tablettás csomagolás).

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/036	98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/730/032	98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁROS) (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta  
28 tabletta  
30 tabletta  
56 tabletta  
90 tabletta  
98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/730/037	14 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/045	14 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/038	28 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/046	28 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/039	30 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/040	56 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/047	56 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/043	56 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/730/041	90 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/042	98 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - BLUEBOX NÉLKÜL**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.  
2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49x1 tablettát tartalmaz.

Külön nem árusítható.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(Í)

EU/1/11/730/048

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/044

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).  
98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49x1 tablettás csomagolás).

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/048	98 tableta (2x49, PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/730/044	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁROS) (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA/ADAGOKRA BONTHATÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA (adagonként perforált buboréksomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta  
28 tabletta  
30 tabletta  
56 tabletta  
90 tabletta  
98 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/730/049	14 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/057	14 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/050	28 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/058	28 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/051	30 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/052	56 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/059	56 tableta (PA/Alu/PVC buboréksomagolás)
EU/1/11/730/055	56 tableta (PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/11/730/053	90 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)
EU/1/11/730/054	98 tableta (PVC/PCTFE buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - BLUEBOX NÉLKÜL**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49 tablettát tartalmaz.  
2 csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 49x1 tablettát tartalmaz.

Külön nem árusítható.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/730/060

98 tabletta (2x49, PA/Alu/PVC buboréksomagolás)

EU/1/11/730/056

98 tabletta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buboréksomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 98 DARABOS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (2 darab 49 filmtablettát tartalmazó csomagolás) - (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (aliszkiren-hemifumarát formájában), 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49 tablettás csomagolás).  
98 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 49x1 tablettás csomagolás).

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/730/060	98 tableta (2x49, PA/Alu/PVC buborécsomagolás)
EU/1/11/730/056	98 tableta (2x49x1, PVC/PCTFE adagonként perforált buborécsomagolás)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NAPTÁROS) (PVC/PCTFE VAGY PA/Alu/PVC)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio?

A Rasitrio három - aliszkirennek, amlodipinnek és hidroklorotiazidnak nevezett - hatóanyagot tartalmaz. Mindhárom hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- Az aliszkiren egy olyan hatóanyag, ami a renin-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.
- A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasitrio?

A Rasitrio-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása már a külön-külön gyógyszerekként egyszerre szedett aliszkirennel, amlodipinnel és hidroklorotiaziddal lett beállítva. Ezeknek a betegeknek előnyös lehet, ha egy olyan tablettát szednek, amelyik mindhárom hatóanyagot tartalmazza.

## 2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt

### Ne szedje a Rasitrio-t

- ha allergiás az aliszkirenre, az amlodipinre, egyéb dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek), a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Rasitrio-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha az angioödéma alábbi formáit észlelte (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt):
  - az aliszkiren szedésekor jelentkező angioödéma,
  - veleszületett angioödéma,
  - bármilyen, ismert ok nélkül kialakuló angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Rasitrio szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére káliumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére nátriumszintje túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje túl magas.
- ha kősvénye van (húgysavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer),
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása.
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is.
- ha aortabillentyűszűkülete van (aortasztenózis).
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

**Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával.**

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rásitrio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer).
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rásitrio szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart.
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége), beleértve azt is, ha veséátültetésen esett át vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak.
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rásitrio alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.

- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).
- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha Ön 65 éves vagy idősebb (lásd alább, az Idősek (65 éves vagy idősebb) részt).
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, gyengeség, alacsony vérnyomás, csökkent vizelettermelés, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Rasitrio-ban van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Rasitrio szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

### **Gyermekek és serdülők**

A Rasitrio alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **Idősek**

Mondja meg kezelőorvosának, ha Ön 65 éves vagy idősebb, mivel fogékonyabb lehet az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások (lásd a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó 4. pontot) kialakulására. Kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio megfelelő-e az Ön kezelésére. Ha Ön 75 éves vagy idősebb, kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az Ön vérnyomását.

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasitrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Ne szedje a Raszitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer).
  - itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
  - a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek, ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése:
    - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
- egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

**Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:**

- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívritmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény.
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva).
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- egyes hashajtók.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.
- digoxin vagy más digitálisz glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.

- a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- szteroidok.
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a nyelőcső-kifekélyesedés és -gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. karbenoxolon).
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére, és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérzsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).

**Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, az amfotericin vagy a penicillin G.

**A Rasitrio egyidejű bevételével étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

Ha alkoholt iszik, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, akkor a Rasitrio-ban lévő hidroklorotiazid miatt felálláskor erősebben szédülhet, különösen akkor, ha ülő helyzetből áll fel.

**Terhesség**

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasitrio-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasitrio szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasitrio helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

## Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasitrio-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ettől a gyógyszertől szédülhet és elálmosodhat. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

### 3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasitrio szokásos adagja naponta egy tablettá.

#### Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrütlével bevenni.

#### Ha az előírtnál több Rasitrio-t vett be

Ha véletlenül túl sok Rasitrio tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### Ha elfelejtette bevenni a Rasitrio-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben már közel van a következő adag bevitelének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

**Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését**, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érzhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

**Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.

A Rasitrio esetén jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

**Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a kezelés kezdetén az alábbiakat észleli:**

A Rasitrio-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. A 65 éves vagy idősebb betegek fogékonyabbak az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások kialakulására. Klinikai vizsgálatokban az alacsony vérnyomás gyakrabban fordult elő a Rasitrio-t szedő betegeknél, mint a kizárólag aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációt szedőknél (lásd 2. pont).

A csak aliszkirent, a csak amlodipint vagy a csak hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban az alábbi, esetleg súlyos mellékhatásokról számoltak be.

Aliszkiren

**Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet). **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önénél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete).

*Lehetséges mellékhatások*

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- hasmenés,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- magas káliumszint a vérben,
- szédülés.

**Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál),
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés),
- a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz),
- alacsony vérnyomás,
- szívdobogásérzés,
- köhögés,
- viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés),
- emelkedett májenzim értékek.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- angioödéma (ezek tüneteinek közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés),
- emelkedett kreatininszint a vérben,
- bőrpír (eritéma).



## Amlodipin

A csak amlodipint szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

### **Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmoság,
- szédülés,
- fejfájás (különösen a kezelés kezdetén),
- hőtámadások,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- boka dagadás,
- vizenyő,
- fáradtság,
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés).

### **Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmatlanság,
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is),
- depresszió,
- remegés,
- ízérvészavar,
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés,
- a bőrérzékclés csökkenése,
- bizsergés vagy zsibbadás,
- látászavar (beleértve a kettős látást),
- fülcengés,
- alacsony vérnyomás,
- légszomj,
- orrfolyás,
- hányás,
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érvés,
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést),
- szájszárazság,
- hajhullás,
- bíborszínű foltok a bőrön,
- a bőr elszíneződése,
- fokozott verejtékezés,
- viszketés, bőrkiütés,
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom,
- izomgörcsök,
- hátfájás,
- vizeletési zavarok,
- éjszakai vizeletürítés,
- gyakori vizeletés,
- impotencia,
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeség,

- fájdalom,
- rossz közérzet,
- a testtömeg növekedése,
- a testtömeg csökkenése.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- zavartság.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám,
- allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés,
- magas vércukorszint,
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség,
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés,
- szívroham,
- szívritmuszavar,
- az erek gyulladása,
- köhögés,
- erős felhasi fájdalom,
- a gyomornyálkahártya gyulladása,
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása,
- májgyulladás,
- májbetegség, ami sárga bőrrel, besárgult szemekkel vagy sötét színű vizelettel jelentkezhet,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- angioödéma (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, vagy az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása),
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása, száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés,
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés, bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz,
- elsősorban az arc és a garat feldagadása,
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége.

Hidroklorotiazid

A csak hidroklorotiazidot szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be, azonban a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több mint 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony káliumszint a vérben,
- emelkedett vérzsírszint.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- magas húgysavszint a vérben,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- alacsony nátriumszint a vérben,
- szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás,
- csökkent étvágy,
- hányinger és hányás,
- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések,
- a hímvesztő merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony vérlemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással),
- a vér kalciumszintjének emelkedése,
- emelkedett vércukorszint,
- a cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása,
- szomorú hangulat (depresszió),
- alvászavar,
- szédülés,
- fejfájás,
- érzéketlenség és zsibbadás,
- látászavar,
- szabálytalan szívverés,
- kellemetlen érzés a hasban,
- székrekedés,
- hasmenés,
- májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek,
- a bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben,
- cukorürítés a vizeletben.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérsejtek hiánya vagy alacsony száma),
- sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység),
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlerzékenységi reakciók),
- zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis),
- lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is),
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus),
- olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulítisz),
- bőrkiütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyengeség,
- véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia),
- látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei),
- súlyos bőrbetegség, ami bőrkiütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme),
- izomgörcs,
- erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (aszténia).
- láz.

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## 5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A Rasitrio tabletta a nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasitrio

- Minden Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta 150 mg aliszkirent (benzimidazolformilam-fumarát formájában), 5 mg amlodipint (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172) és feket vas-oxid (E172).

### Milyen a Rasitrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta lilásfehér, ovális tabletták, egyik oldalán „YIY”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasitrio 14, 28, 56 vagy 98 tablettát naptáros buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) naptáros buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

A Rasitrio 30 vagy 90 tablettát buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 56x1 tablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 98x1 tablettát (2 darab 49x1 tablettás csomagolás) adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 1

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio?

A Rasitrio három - aliszkirennek, amlodipinnek és hidroklorotiazidnak nevezett - hatóanyagot tartalmaz. Mindhárom hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- Az aliszkiren egy olyan hatóanyag, ami a renin-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.
- A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasitrio?

A Rasitrio-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása már a külön-külön gyógyszerekként egyszerre szedett aliszkirennel, amlodipinnel és hidroklorotiaziddal lett beállítva. Ezeknek a betegeknek előnyös lehet, ha egy olyan tablettát szednek, amelyik mindhárom hatóanyagot tartalmazza.

## 2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt

### Ne szedje a Rasitrio-t

- ha allergiás az aliszkirenre, az amlodipinre, egyéb dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek), a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Rasitrio-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha az angioödéma alábbi formáit észlelte (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt):
  - az aliszkiren szedésekor jelentkező angioödéma,
  - veleszületett angioödéma,
  - bármilyen, ismert ok nélkül kialakuló angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Rasitrio szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére káliumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére nátriumszintje túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje túl magas.
- ha kősvénye van (húgsavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer),
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása.
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is.
- ha aortabillentyű-szűkülete van (aortasztenózis).
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

**Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával.**

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rasitrio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer).
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rasitrio szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart.
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége), beleértve azt is, ha veseátültetésen esett át vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak.
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.



- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).
- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha Ön 65 éves vagy idősebb (lásd alább, az Idősek (65 éves vagy idősebb) részt).
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, gyengeség, alacsony vérnyomás, csökkent vizelettermelés, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Rasitrio-ban van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Rasitrio szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

### **Gyermekek és serdülők**

A Rasitrio alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **Idősek**

Mondja meg kezelőorvosának, ha Ön 65 éves vagy idősebb, mivel fogékonyabb lehet az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások (lásd a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó 4. pontot) kialakulására. Kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio megfelelő-e az Ön kezelésére. Ha Ön 75 éves vagy idősebb, kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az Ön vérnyomását.

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasitrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Ne szedje a Raszitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer).
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
  - a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek, ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése:
    - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
- egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

**Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:**

- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívritmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid vagy toraszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak).
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény.
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva).
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- egyes hashajtók.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.
- digoxin vagy más digitálisz glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.

- a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer csoportokba tartozó szerek:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- szteroidok.
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a nyelőcső-kifekélyesedés és -gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. karbenoxolon).
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére, és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérzsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).

**Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, az amfotericin vagy a penicillin G.

**A Rasitrio egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

Ha alkoholt iszik, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, akkor a Rasitrio-ban lévő hidroklorotiazid miatt felálláskor erősebben szédülhet, különösen akkor, ha ülő helyzetből áll fel.

**Terhesség**

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasitrio-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasitrio szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasitrio helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

## Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasitrio-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ettől a gyógyszertől szédülhet és elálmosodhat. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

### 3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasitrio szokásos adagja naponta egy tablettá.

#### Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

#### Ha az előírtnál több Rasitrio-t vett be

Ha véletlenül túl sok Rasitrio tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### Ha elfelejtette bevenni a Rasitrio-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

**Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését**, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem érzik. Sokan közülük teljesen jól érzhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

**Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.

A Rasitrio esetén jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

**Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a kezelés kezdetén az alábbiakat észleli:**

A Rasitrio-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. A 65 éves vagy idősebb betegek fogékonyabbak az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások kialakulására. Klinikai vizsgálatokban az alacsony vérnyomás gyakrabban fordult elő a Rasitrio-t szedő betegeknél, mint a kizárólag aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációt szedőknél (lásd 2. pont).

A csak aliszkirent, a csak amlodipint vagy a csak hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban az alábbi, esetleg súlyos mellékhatásokról számoltak be.

Aliszkiren

**Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet). **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önénél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete).

*Lehetséges mellékhatások*

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- hasmenés,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- magas káliumszint a vérben,
- szédülés.

**Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál),
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés),
- a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz),
- alacsony vérnyomás,
- szívdobogásérzés,
- köhögés,
- viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés),
- emelkedett májenzim értékek.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- angioödéma (ezek tünete közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés),
- emelkedett kreatininszint a vérben,
- bőrpír (eritéma).

## Amlodipin

A csak amlodipint szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

### **Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmoság,
- szédülés,
- fejfájás (különösen a kezelés kezdetén),
- hőtűllámok,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- bokadagadás,
- vizenyő,
- fáradtság,
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés).

### **Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmatlanság,
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is),
- depresszió,
- remegés,
- ízérszavar,
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés,
- a bőrérzékelés csökkenése,
- bizsergés vagy zsibbadás,
- látászavar (beleértve a kettőslátást),
- fülcengés,
- alacsony vérnyomás,
- légszomj,
- orrfolyás,
- hányás,
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érzés,
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést),
- szájszárazság,
- hajhullás,
- bíborszínű foltok a bőrön,
- a bőr elszíneződése,
- fokozott verejtékezés,
- viszketés, bőrkiütés,
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom,
- izomgörcsök,
- hátfájás,
- vizeletési zavarok,
- éjszakai vizeletürítés,
- gyakori vizelet,
- impotencia,
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeség,

- fájdalom,
- rossz közérzet,
- a testtömeg növekedése,
- a testtömeg csökkenése.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- zavartság.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám,
- allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés,
- magas vércukorszint,
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség,
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés,
- szívroham,
- szívritmuszavar,
- az erek gyulladása,
- köhögés,
- erős felhasi fájdalom,
- a gyomornyálkahártya gyulladása,
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása,
- májgyulladás,
- májbetegség, ami sárga bőrrel, besárgult szemekkel vagy sötét színű vizelettel jelentkezhet,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- angioödéma (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, vagy az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása),
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása, száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés,
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés, bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz,
- elsősorban az arc és a garat feldagadása,
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége.

Hidroklorotiazid

A csak hidroklorotiazidot szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be, azonban a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több mint 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony káliumszint a vérben,
- emelkedett vérzsírszint.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- magas húgysavszint a vérben,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- alacsony nátriumszint a vérben,
- szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás,
- csökkent étvágy,
- hányinger és hányás,
- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések,
- a himbessző merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony vérlemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással),
- a vér kalciumszintjének emelkedése,
- emelkedett vércukorszint,
- a cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása,
- szomorú hangulat (depresszió),
- alvászavar,
- szédülés,
- fejfájás,
- érzéketlenség és zsibbadás,
- látászavar,
- szabálytalan szívverés,
- kellemetlen érzés a hasban,
- székrekedés,
- hasmenés,
- májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek,
- a bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben,
- cukorürítés a vizeletben.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérsejtek hiánya vagy alacsony száma),
- sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység),
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlérzékenységi reakciók),
- zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis),
- lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is),
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus),
- olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulítisz),
- bőrkiütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyengeség,
- véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia),
- látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei),
- súlyos bőrbetegség, ami bőrkiütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme),
- izomgörcs,
- erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (asztenia).
- láz.

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.



## 5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A Rasitrio tabletta a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasitrio

- Minden Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemifumarát formájában), 5 mg amlodipint (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

### Milyen a Rasitrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmtabletta világos rózsaszín, ovális tablettá, egyik oldalán „LIL”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasitrio 14, 28, 56 vagy 98 tablettát naptáros buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) naptáros buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

A Rasitrio 30 vagy 90 tablettát buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 56x1 tablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 98x1 tablettát (2 darab 49x1 tablettás csomagolás) adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 1

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio?

A Rasitrio három - aliszkirennek, amlodipinnek és hidroklorotiazidnak nevezett - hatóanyagot tartalmaz. Mindhárom hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- Az aliszkiren egy olyan hatóanyag, ami a renin-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.
- A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasitrio?

A Rasitrio-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása már a külön-külön gyógyszerekként egyszerre szedett aliszkirennel, amlodipinnel és hidroklorotiaziddal lett beállítva. Ezeknek a betegeknek előnyös lehet, ha egy olyan tablettát szednek, amelyik mindhárom hatóanyagot tartalmazza.

## 2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt

### Ne szedje a Rasitrio-t

- ha allergiás az aliszkirenre, az amlodipinre, egyéb dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek), a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Rasitrio-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha az angioödéma alábbi formáit észlelte (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt):
  - az aliszkiren szedésekor jelentkező angioödéma,
  - veleszületett angioödéma,
  - bármilyen, ismert ok nélkül kialakuló angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Rasitrio szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére káliumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére nátriumszintje túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje túl magas.
- ha kőszvénye van (húgsavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer),
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása.
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is.
- ha aortabillentyű-szűkülete van (aortasztenózis).
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

**Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával.**

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rásitrio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer).
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rásitrio szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart.
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége), beleértve azt is, ha veseátültetésen esett át vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak.
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rásitrio alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.

- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).
- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha Ön 65 éves vagy idősebb (lásd alább, az Idősek (65 éves vagy idősebb) részt).
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, gyengeség, alacsony vérnyomás, csökkent vizelettermelés, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Rasitrio-ban van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Rasitrio szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

### **Gyermekek és serdülők**

A Rasitrio alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **Idősek**

Mondja meg kezelőorvosának, ha Ön 65 éves vagy idősebb, mivel fogékonyabb lehet az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások (lásd a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó 4. pontot) kialakulására. Kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio megfelelő-e az Ön kezelésére. Ha Ön 75 éves vagy idősebb, kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az Ön vérnyomását.

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasitrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Ne szedje a Raszitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer).
  - itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
  - a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek, ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése:
    - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
- egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

**Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:**

- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívritmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény.
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva).
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- egyes hashajtók.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.
- digoxin vagy más digitálisz glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.

- a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- szteroidok.
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a nyelőcső-kifekélyesedés és -gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. karbenoxolon).
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére, és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérzsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).

**Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, az amfotericin vagy a penicillin G.

**A Rasitrio egyidejű bevételével étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

Ha alkoholt iszik, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, akkor a Rasitrio-ban lévő hidroklorotiazid miatt felálláskor erősebben szédülhet, különösen akkor, ha ülő helyzetből áll fel.

**Terhesség**

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasitrio-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasitrio szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasitrio helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.



## **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasitrio-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ettől a gyógyszertől szédülhet és elálmosodhat. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

### **3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasitrio szokásos adagja naponta egy tablettá.

#### **Az alkalmazás módja**

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

#### **Ha az előírtnál több Rasitrio-t vett be**

Ha véletlenül túl sok Rasitrio tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Rasitrio-t**

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

**Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését**, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

**Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.

A Rasitrio esetén jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

**Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a kezelés kezdetén az alábbiakat észleli:**

A Rasitrio-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. A 65 éves vagy idősebb betegek fogékonyabbak az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások kialakulására. Klinikai vizsgálatokban az alacsony vérnyomás gyakrabban fordult elő a Rasitrio-t szedő betegeknél, mint a kizárólag aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációt szedőknél (lásd 2. pont).

A csak aliszkirent, a csak amlodipint vagy a csak hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban az alábbi, esetleg súlyos mellékhatásokról számoltak be.

Aliszkiren

**Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet). **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önénél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete).

*Lehetséges mellékhatások*

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- hasmenés,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- magas káliumszint a vérben,
- szédülés.

**Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál),
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés),
- a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz),
- alacsony vérnyomás,
- szívdobogásérzés,
- köhögés,
- viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés),
- emelkedett májenzim értékek.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- angioödéma (ezek tüneteinek közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés),
- emelkedett kreatininszint a vérben,
- bőrpír (eritéma).

## Amlodipin

A csak amlodipint szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

### **Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmoság,
- szédülés,
- fejfájás (különösen a kezelés kezdetén),
- hőtámadások,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- boka dagadás,
- vizenyő,
- fáradtság,
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés).

### **Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmatlanság,
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is),
- depresszió,
- remegés,
- ízérezésvizsgálat,
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés,
- a bőrérzékelés csökkenése,
- bizsergés vagy zsibbadás,
- látászavar (beleértve a kettős látást),
- fülszűrés,
- alacsony vérnyomás,
- légszomj,
- orrfolyás,
- hányás,
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érzés,
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést),
- szájszárazság,
- hajhullás,
- bíborszínű foltok a bőrön,
- a bőr elszíneződése,
- fokozott verejtékezés,
- viszketés, bőrkiütés,
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom,
- izomgörcsök,
- hátfájás,
- vizelet zavarok,
- éjszakai vizeletürítés,
- gyakori vizelés,
- impotencia,
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeség,

- fájdalom,
- rossz közérzet,
- a testtömeg növekedése,
- a testtömeg csökkenése.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- zavartság.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám,
- allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés,
- magas vércukorszint,
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség,
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés,
- szívroham,
- szívritmuszavar,
- az erek gyulladása,
- köhögés,
- erős felhasi fájdalom,
- a gyomornyálkahártya gyulladása,
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása,
- májgyulladás,
- májbetegség, ami sárga bőrrel, besárgult szemekkel vagy sötét színű vizelettel jelentkezhet,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- angioödéma (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, vagy az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása),
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása, száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés,
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés, bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz,
- elsősorban az arc és a garat feldagadása,
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége.

Hidroklorotiazid

A csak hidroklorotiazidot szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be, azonban a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több mint 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony káliumszint a vérben,
- emelkedett vérzsírszint.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- magas húgysavszint a vérben,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- alacsony nátriumszint a vérben,
- szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás,
- csökkent étvágy,
- hányinger és hányás,
- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések,
- a hímvessző merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony vérlemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással),
- a vér kalciumszintjének emelkedése,
- emelkedett vércukorszint,
- a cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása,
- szomorú hangulat (depresszió),
- alvászavar,
- szédülés,
- fejfájás,
- érzéketlenség és zsibbadás,
- látászavar,
- szabálytalan szívverés,
- kellemetlen érzés a hasban,
- székrekedés,
- hasmenés,
- májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek,
- a bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben,
- cukorürítés a vizeletben.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérsejtek hiánya vagy alacsony száma),
- sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység),
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlérzékenységi reakciók),
- zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis),
- lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is),
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus),
- olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulítisz),
- bőrkiütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyengeség,
- véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia),
- látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei),
- súlyos bőrbetegség, ami bőrkiütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme),
- izomgörcs,
- erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (aszténia).
- láz.

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## 5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A Rasitrio tabletta a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasitrio

- Minden Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemi-fumarát formájában), 5 mg amlodipint (bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

### Milyen a Rasitrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmtabletta halvány narancs-barna, ovális tablettá, egyik oldalán „OIO”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasitrio 14, 28, 56 vagy 98 tablettát naptáros buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) naptáros buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

A Rasitrio 30 vagy 90 tablettát buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 56x1 tablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 98x1 tablettát (2 darab 49x1 tablettás csomagolás) adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 1

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio?

A Rasitrio három - aliszkirennek, amlodipinnek és hidroklorotiazidnak nevezett - hatóanyagot tartalmaz. Mindhárom hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- Az aliszkiren egy olyan hatóanyag, ami a renin-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.
- A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasitrio?

A Rasitrio-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása már a külön-külön gyógyszerekként egyszerre szedett aliszkirennel, amlodipinnel és hidroklorotiaziddal lett beállítva. Ezeknek a betegeknek előnyös lehet, ha egy olyan tablettát szednek, amelyik mindhárom hatóanyagot tartalmazza.

## 2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt

### Ne szedje a Rasitrio-t

- ha allergiás az aliszkirenre, az amlodipinre, egyéb dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek), a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Rasitrio-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha az angioödéma alábbi formáit észlelte (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt):
  - az aliszkiren szedésekor jelentkező angioödéma,
  - veleszületett angioödéma,
  - bármilyen, ismert ok nélkül kialakuló angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Rasitrio szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére káliumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére nátriumszintje túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje túl magas.
- ha kősvénye van (húgsavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer),
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása.
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is.
- ha aortabillentyű-szűkülete van (aortasztenózis).
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

**Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával.**

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rasitrio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer).
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rasitrio szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart.
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége), beleértve azt is, ha veseátültetésen esett át vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak.
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.

- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).
- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha Ön 65 éves vagy idősebb (lásd alább, az Idősek (65 éves vagy idősebb) részt).
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, gyengeség, alacsony vérnyomás, csökkent vizelettermelés, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Rasitrio-ban van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Rasitrio szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

### **Gyermekek és serdülők**

A Rasitrio alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **Idősek**

Mondja meg kezelőorvosának, ha Ön 65 éves vagy idősebb, mivel fogékonyabb lehet az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások (lásd a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó 4. pontot) kialakulására. Kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio megfelelő-e az Ön kezelésére. Ha Ön 75 éves vagy idősebb, kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az Ön vérnyomását.

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasitrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Ne szedje a Rasisrio-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer).
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
  - a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek, ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése:
    - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
- egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

**Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:**

- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívritmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid vagy toraszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak).
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény.
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva).
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- egyes hashajtók.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.
- digoxin vagy más digitálisz glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.

- a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- szteroidok.
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a nyelőcső-kifekélyesedés és -gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. karbenoxolon).
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére, és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).

**Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, az amfotericin vagy a penicillin G.

**A Rasitrio egyidejű bevételével étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

Ha alkoholt iszik, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, akkor a Rasitrio-ban lévő hidroklorotiazid miatt felálláskor erősebben szédülhet, különösen akkor, ha ülő helyzetből áll fel.

**Terhesség**

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasitrio-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasitrio szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasitrio helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

## Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasitrio-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ettől a gyógyszertől szédülhet és elálmosodhat. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

### 3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasitrio szokásos adagja naponta egy tablettá.

#### Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrütlével bevenni.

#### Ha az előírtnál több Rasitrio-t vett be

Ha véletlenül túl sok Rasitrio tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### Ha elfelejtette bevenni a Rasitrio-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

**Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését**, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érzhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

**Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.

A Rasitrio esetén jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

**Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a kezelés kezdetén az alábbiakat észleli:**

A Rasitrio-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. A 65 éves vagy idősebb betegek fogékonyabbak az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások kialakulására. Klinikai vizsgálatokban az alacsony vérnyomás gyakrabban fordult elő a Rasitrio-t szedő betegeknél, mint a kizárólag aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációt szedőknél (lásd 2. pont).

A csak aliszkirent, a csak amlodipint vagy a csak hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban az alábbi, esetleg súlyos mellékhatásokról számoltak be.

Aliszkiren

**Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet). **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önénél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete).

*Lehetséges mellékhatások*

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- hasmenés,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- magas káliumszint a vérben,
- szédülés.

**Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál),
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés),
- a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnyálkahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnyálkahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz),
- alacsony vérnyomás,
- szívdobogásérzés,
- köhögés,
- viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés),
- emelkedett májenzim értékek.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- angioödéma (ezek tüneteinek közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés),
- emelkedett kreatininszint a vérben,
- bőrpír (eritéma).

### Amlodipin

A csak amlodipint szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

#### **Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmoság,
- szédülés,
- fejfájás (különösen a kezelés kezdetén),
- hőtámadások,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- boka dagadás,
- vizenyő,
- fáradtság,
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés).

#### **Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmatlanság,
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is),
- depresszió,
- remegés,
- ízérezésvizsgálat,
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés,
- a bőrérzékelés csökkenése,
- bizsergés vagy zsibbadás,
- látászavar (beleértve a kettős látást),
- fülszűrés,
- alacsony vérnyomás,
- légszomj,
- orrfolyás,
- hányás,
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érzés,
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést),
- szájszárazság,
- hajhullás,
- bíborszínű foltok a bőrön,
- a bőr elszíneződése,
- fokozott verejtékezés,
- viszketés, bőrkiütés,
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom,
- izomgörcsök,
- hátfájás,
- vizelet zavarok,
- éjszakai vizeletürítés,
- gyakori vizeletürítés,
- impotencia,
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeség,



- fájdalom,
- rossz közérzet,
- a testtömeg növekedése,
- a testtömeg csökkenése.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- zavartság.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám,
- allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés,
- magas vércukorszint,
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség,
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés,
- szívroham,
- szívritmuszavar,
- az erek gyulladása,
- köhögés,
- erős felhasi fájdalom,
- a gyomornyálkahártya gyulladása,
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása,
- májgyulladás,
- májbetegség, ami sárga bőrrel, besárgult szemekkel vagy sötét színű vizelettel jelentkezhet,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- angioödéma (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, vagy az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása),
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása, száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés,
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés, bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz,
- elsősorban az arc és a garat feldagadása,
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége.

Hidroklorotiazid

A csak hidroklorotiazidot szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be, azonban a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több mint 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony káliumszint a vérben,
- emelkedett vérzsírszint.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- magas húgysavszint a vérben,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- alacsony nátriumszint a vérben,
- szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás,
- csökkent étvágy,
- hányinger és hányás,
- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések,
- a hímvessző merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony vérlemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással),
- a vér kalciumszintjének emelkedése,
- emelkedett vércukorszint,
- a cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása,
- szomorú hangulat (depresszió),
- alvászavar,
- szédülés,
- fejfájás,
- érzéketlenség és zsibbadás,
- látászavar,
- szabálytalan szívverés,
- kellemetlen érzés a hasban,
- székrekedés,
- hasmenés,
- májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek,
- a bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben,
- cukorürítés a vizeletben.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérsejtek hiánya vagy alacsony száma),
- sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység),
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlérzékenységi reakciók),
- zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis),
- lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is),
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus),
- olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulítisz),
- bőrkiütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyengeség,
- véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia),
- látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei),
- súlyos bőrbetegség, ami bőrkiütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme),
- izomgörcs,
- erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (aszténia).
- láz.

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## 5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A Rasitrio tabletta a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasitrio

- Minden Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemifumarát formájában), 10 mg amlodipint (bezilát formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

### Milyen a Rasitrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmtabletta világos, vörös, ovális tablettá, egyik oldalán „UIU”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasitrio 14, 28, 56 vagy 98 tablettát naptáros buborécsomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) naptáros buborécsomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

A Rasitrio 30 vagy 90 tablettát buborécsomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 56x1 tablettát adagonként perforált buborécsomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 98x1 tablettát (2 darab 49x1 tablettás csomagolás) adagonként perforált buborécsomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 1

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta  
Aliszkiren/amlodipin/hidroklorotiazid

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra vonatkozik.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Rasitrio?

A Rasitrio három - aliszkirennek, amlodipinnek és hidroklorotiazidnak nevezett - hatóanyagot tartalmaz. Mindhárom hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- Az aliszkiren egy olyan hatóanyag, ami a renin-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II összehúzza az ereket, ami emeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése lehetővé teszi az erek ellazulását, ami csökkenti a vérnyomást.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolókként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik, ami segít beállítani a magas vérnyomást. Az amlodipin tágítja és ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.
- A hidroklorotiazid a tiazid vízhajtóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rasitrio?

A Rasitrio-t az olyan felnőtt betegek magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák, akiknek a vérnyomása már a külön-külön gyógyszerekként egyszerre szedett aliszkirennel, amlodipinnel és hidroklorotiaziddal lett beállítva. Ezeknek a betegeknek előnyös lehet, ha egy olyan tablettát szednek, amelyik mindhárom hatóanyagot tartalmazza.

## 2. Tudnivalók a Rasitrio szedése előtt

### Ne szedje a Rasitrio-t

- ha allergiás az aliszkirenre, az amlodipinre, egyéb dihidropiridin-származékot tartalmazó gyógyszerekre (kalciumcsatorna-blokkolókként ismertek), a hidroklorotiazidra, a szulfonamid származékot tartalmazó gyógyszerekre (légúti vagy húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, ne szedje a Rasitrio-t, és forduljon orvosához tanácsért.
- ha az angioödéma alábbi formáit észlelte (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt):
  - az aliszkiren szedésekor jelentkező angioödéma,
  - veleszületett angioödéma,
  - bármilyen, ismert ok nélkül kialakuló angioödéma.
- ha több mint 3 hónapos terhes. (A terhesség korai szakaszában is javasolt elkerülni a Rasitrio szedését – lásd a Terhesség című részt).
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha szervezete nem képes vizeletet termelni (anúria).
- ha a vére káliumszintje a kezelés ellenére is túl alacsony.
- ha a vére nátriumszintje túl alacsony.
- ha a vére kalciumszintje túl magas.
- ha kősvénye van (húgsavkristályok alakulnak ki az ízületeiben).
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer),
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer),
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése, és a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha nagyon alacsony a vérnyomása.
- ha sokkos állapotban van, beleértve a szív eredetű sokkot is.
- ha aortabillentyű-szűkülete van (aortasztenózis).
- ha egy heveny szívroham után szívelégtelensége van.

**Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Rasitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával.**

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rasitrio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha hány vagy hasmenése van, vagy vízajtót szed (a termelődő vizelet mennyiségét növelő gyógyszer).
- ha már volt angioödémája (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad). Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Rasitrio szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- ha szívbetegségben szenved.
- ha alacsony sótartalmú étrendet tart.
- ha a vizeletürítése 24 órán vagy még hosszabb időn keresztül észrevehetően lecsökkent, ha súlyos vesebetegsége van (pl. művesekezésre van szüksége), beleértve azt is, ha veseátültetésen esett át vagy a veséje vérellátását biztosító verőerek beszűkültek vagy elzáródtak.
- ha károsodott a veseműködése, kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio alkalmas-e az Ön számára, és az Ön gondos megfigyelése mellett dönthet.

- ha májbetegségben szenved (beszűkült májműködés).
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje).
- ha vérében magas a koleszterin- vagy a trigliceridszint.
- ha lupusz eritematózus nevű betegségben szenved (nevezik „bőrfarkasnak” vagy „SLE”-nek is).
- ha allergiás vagy asztmás.
- a magas vérnyomás kezelésére használt, az alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek valamelyikével kezelik:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
 vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- ha Ön 65 éves vagy idősebb (lásd alább, az Idősek (65 éves vagy idősebb) részt).
- ha olyan panaszokat és tüneteket észlel, mint a szokatlan szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, gyengeség, alacsony vérnyomás, csökkent vizelettermelés, hányinger, hányás vagy a kórosan gyors szívverés, ami a hidroklorotiazid túlzott hatását jelezheti (a Rasitrio-ban van).
- ha bőrreakciókat észlel, mint amilyen például a napozás utáni bőrkiütés.
- ha látásromlást vagy szemfájdalmat észlel. Ezek a szem belsejében lévő nyomás emelkedésének tünetei lehetnek, ami a Rasitrio szedése esetén órákon vagy heteken belül bekövetkezhet. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet.
- ha veseartéria szűkülete van (egyik vagy mindkét vese ereinek szűkülete).
- ha súlyos pangásos szívelégtelensége van (egy olyan típusú szívbetegség, ahol a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe).

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos 3 hónapnál idősebb terhesség esetén szedni, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot (lásd a „Terhesség” részt).

### **Gyermekek és serdülők**

A Rasitrio alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **Idősek**

Mondja meg kezelőorvosának, ha Ön 65 éves vagy idősebb, mivel fogékonyabb lehet az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások (lásd a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó 4. pontot) kialakulására. Kezelőorvosa körültekintően mérlegelni fogja, hogy a Rasitrio megfelelő-e az Ön kezelésére. Ha Ön 75 éves vagy idősebb, kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az Ön vérnyomását.

A 65 éves vagy idősebb betegek többsége számára az aliszkiren 300 mg-os adagja nem mutat további előnyt a vérnyomás csökkentésében a 150 mg-os adaghoz képest.

### **Egyéb gyógyszerek és a Rasitrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.



**Ne szedje a Raszitrio-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- ciklosporin (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer).
  - itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
  - kinidin (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer).
  - a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszer-csoportokba tartozó szerek, ha cukorbetegsége van vagy károsodott a veseműködése:
    - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
- egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.

**Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:**

- olyan gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal, amelyek növelik a vérben a kálium mennyiségét. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók, a kálium-megtakarító gyógyszerek és a heparin.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kálium mennyiségét a vérben, mint például a diuretikumok (vízhajtók), kortikoszteroidok, hashajtók, karbenoxolon, amfotericin vagy penicillin G.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérnyomást, beleértve a metildopát is.
- a vérnyomást emelő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin.
- olyan gyógyszerek, amelyek „torsades de pointes”-t (szívritmuszavar) képesek előidézni, mint például az antiaritmiás szerek (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és egyes antipszichotikumok.
- ketokonazol, egy, a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- verapamil (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amelyek a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- amiodaron, egy, a szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- atorvasztatin, egy, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid vagy toraszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak).
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a nátrium mennyiségét a vérben, mint például az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és az epilepszia elleni szerek (karbamazepin).
- rifampicin, egy, a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy, a hangulat javítására alkalmazott gyógynövény-készítmény.
- fájdalomcsillapítók, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), köztük a szelektív ciklooxygenáz-2 gátlók (COX-2 gátlók) (különösen 65 évnél idősebb betegek esetében alkalmazva).
- diltiazem, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ritonavir, egy, a vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- lítium (a depresszió bizonyos formáinak kezelésére szolgáló gyógyszer).
- egyes hashajtók.
- köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az allopurinol.
- digoxin vagy más digitálisz glikozidok (szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- D-vitamin és kalciumsók.

- a magas vérnyomás kezelésére használt, alábbi gyógyszercsoportokba tartozó szerek:
  - egy „angiotenzin-konvertáló enzim gátlóval”, mint amilyen az enalapril, lizinopril, ramipril, stb.
- vagy
  - egy „angiotenzin II-receptor gátlóval”, mint amilyen a valzartán, telmizartán, irbezartán, stb.
- a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át szedendő szerek [mint például a metformin] vagy az inzulinok).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vércukorszintet, mint például a béta-blokkolók és a diazoxid.
- szteroidok.
- citotoxikus gyógyszerek (a rák kezelésére alkalmazzák), mint például metotrexát vagy ciklofoszfamid.
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- a nyelőcső-kifekélyesedés és -gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. karbenoxolon).
- izomrelaxánsok (a műtétek alatt az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszerek).
- amantadin (a Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszer, amit a vírusok okozta bizonyos betegségek kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaznak).
- antikolinerg szerek (különböző betegségek, például az emésztőrendszer görcsei, a húgyhólyaggörcs, az asztma, tengeribetegség, az izomgörcsök, a Parkinson-kór kezelésére, és az anesztézia elősegítésére szolgáló gyógyszerek).
- kolesztiramin, kolesztipol vagy más epesavkötő gyanták (főként a magas vérsírszint kezelésére használt hatóanyagok).
- alkohol, altatók és anesztetikumok (olyan gyógyszerek, amelyek lehetővé teszik, hogy a beteg műtéten vagy egyéb beavatkozáson essen át).
- jódzott kontrasztanyagok (képalkotó vizsgálatokhoz használt vegyületek).

**Lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a gyógyszer adagját és/vagy egyéb óvintézkedéseket kell tennie, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- furoszemid vagy toraszemid, a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszerek, melyek megnövelik a vizelet mennyiségét, és melyeket bizonyos szívbetegség (a szívelégtelenség) vagy az ödéma (vizenyő) kezelésére is alkalmaznak
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol, az amfotericin vagy a penicillin G.

**A Rasitrio egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

Ha alkoholt iszik, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik, akkor a Rasitrio-ban lévő hidroklorotiazid miatt felálláskor erősebben szédülhet, különösen akkor, ha ülő helyzetből áll fel.

**Terhesség**

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha terhes (lásd a Ne szedje a Rasitrio-t című részt). Ha terhes lesz a gyógyszer szedése mellett, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa rendszerint azt tanácsolja majd Önnek, hogy hagyja abba a Rasitrio szedését a tervezett terhesség előtt, és a Rasitrio helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani. A Rasitrio alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, amikor több mint 3 hónapos terhes, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

## Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha gyermeket szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd. Szoptató anyák számára nem javasolt a Rasitrio-kezelés, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ettől a gyógyszertől szédülhet és elálmosodhat. Ha ezt a tünetet észleli, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

### 3. Hogyan kell szedni a Rasitrio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje, és ne lépje túl a javasolt adagot. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rasitrio szokásos adagja naponta egy tablettá.

#### Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad ezt a gyógyszert grépfrútlével bevenni.

#### Ha az előírtnál több Rasitrio-t vett be

Ha véletlenül túl sok Rasitrio tablettát vett be, haladéktalanul beszéljen orvosával. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

#### Ha elfelejtette bevenni a Rasitrio-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot ebből a gyógyszerből, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. **Ne** vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettá pótlására.

**Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését**, még akkor se, ha jól érzi magát (hacsak orvosa nem mondja Önnek).

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érzhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

**Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.

A Rasitrio esetén jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- szédülés,
- alacsony vérnyomás,
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

**Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a kezelés kezdetén az alábbiakat észleli:**

A Rasitrio-kezelés kezdetén az alacsony vérnyomás következtében ájulás és/vagy szédülés jelentkezhet. A 65 éves vagy idősebb betegek fogékonyabbak az alacsony vérnyomással kapcsolatos mellékhatások kialakulására. Klinikai vizsgálatokban az alacsony vérnyomás gyakrabban fordult elő a Rasitrio-t szedő betegeknél, mint a kizárólag aliszkiren/amlodipin, aliszkiren/hidroklorotiazid vagy amlodipin/hidroklorotiazid kettős kombinációt szedőknél (lásd 2. pont).

A csak aliszkirent, a csak amlodipint vagy a csak hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban az alábbi, esetleg súlyos mellékhatásokról számoltak be.

Aliszkiren

**Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek (a gyakoriság nem ismert):**

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalta (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet). **Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik előfordul Önénél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Súlyos allergiás reakció, mely például a kiütés, viszketés, az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása, nehezített légzés, szédülés tüneteivel jár.
- Hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet vagy a bőr és a szemek sárgasága (májbetegség tünete).

*Lehetséges mellékhatások*

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- hasmenés,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- magas káliumszint a vérben,
- szédülés.

**Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- bőrkiütés (ez allergiás reakciók vagy az angioödéma tünete is lehet – lásd alább, a „ritka” mellékhatásoknál),
- vesebetegség, beleértve a heveny veseelégtelenséget (súlyosan lecsökkent vizelettermelés),
- a kezek, a bokák vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- súlyos bőrreakciók (toxikus epidermális nekrozis és/vagy szájnálykahártya reakciók - vörös bőr, az ajkak, a szem vagy a szájnálykahártya felhólyagosodása, hámló bőr, láz),
- alacsony vérnyomás,
- szívdobogásérzés,
- köhögés,
- viszketés, viszkető kiütés (csalánkiütés),
- emelkedett májenzim értékek.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- allergiás reakciók (túlérzékenység),
- angioödéma (ezek tüneteinek közé tartozhat a nehezített légzés vagy nyelés, a kiütés, a viszketés, a csalánkiütés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása, a szédülés),
- emelkedett kreatininszint a vérben,
- bőrpír (eritéma).

## Amlodipin

A csak amlodipint szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

### **Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmoság,
- szédülés,
- fejfájás (különösen a kezelés kezdetén),
- hőtámadások,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- boka dagadás,
- vizenyő,
- fáradtság,
- szívdobogásérzés (szabálytalan szívverés).

### **Nem gyakori** (100 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- álmatlanság,
- hangulatváltozások (beleértve a szorongást is),
- depresszió,
- remegés,
- ízérvészavar,
- hirtelen kialakuló, átmeneti tudatvesztés,
- a bőrérzékclés csökkenése,
- bizsergés vagy zsibbadás,
- látászavar (beleértve a kettős látást),
- fülcengés,
- alacsony vérnyomás,
- légszomj,
- orrfolyás,
- hányás,
- étkezés után jelentkező, kellemetlen hasi érvés,
- a székletürítési rend megváltozása (beleértve a hasmenést és székrekedést),
- szájszárazság,
- hajhullás,
- bíborszínű foltok a bőrön,
- a bőr elszíneződése,
- fokozott verejtékezés,
- viszketés, bőrkiütés,
- a test egészére kiterjedő bőrkiütés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom,
- izomgörcsök,
- hátfájás,
- vizeelési zavarok,
- éjszakai vizeletürítés,
- gyakori vizeelés,
- impotencia,
- az emlők megnagyobbodása férfiaknál,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeség,

- fájdalom,
- rossz közérzet,
- a testtömeg növekedése,
- a testtömeg csökkenése.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- zavartság.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám,
- allergiás reakció olyan tünetekkel, mint a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés,
- magas vércukorszint,
- fokozott izomfeszesség és izomnyújtási képtelenség,
- a kéz- vagy lábujjak égő érzésével járó zsibbadás vagy bizsergés,
- szívroham,
- szívritmuszavar,
- az erek gyulladása,
- köhögés,
- erős felhasi fájdalom,
- a gyomornyálkahártya gyulladása,
- a fogíny vérzése, érzékenysége és túlburjánzása,
- májgyulladás,
- májbetegség, ami sárga bőrrel, besárgult szemekkel vagy sötét színű vizelettel jelentkezhet,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- angioödéma (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, vagy az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása),
- a bőr kivörösödésével és hámlásával járó bőrreakció, az ajkak, a szemek vagy a száj felhólyagosodása, száraz bőr, bőrkiütés, viszkető bőrkiütés,
- pikkelyekkel vagy hámlással járó bőrkiütés, bőrkiütés, vörös bőr, az ajkak a szemek vagy a száj felhólyagosodása, hámló bőr, láz,
- elsősorban az arc és a garat feldagadása,
- a bőr napfényel szembeni fokozott érzékenysége.

Hidroklorotiazid

A csak hidroklorotiazidot szedő betegeknél az alábbiakról számoltak be, azonban a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több mint 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony káliumszint a vérben,
- emelkedett vérzsírszint.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- magas húgysavszint a vérben,
- alacsony magnéziumszint a vérben,
- alacsony nátriumszint a vérben,
- szédülés, felálláskor bekövetkező ájulás,
- csökkent étvágy,
- hányinger és hányás,
- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütések,
- a himyvessző merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége.

**Ritka** (1000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- alacsony vérelemezkeszám (néha vérzéssel vagy a bőr alatti véraláfutással),
- a vér kalciumszintjének emelkedése,
- emelkedett vércukorszint,
- a cukorbetegséggel járó anyagcsereállapot romlása,
- szomorú hangulat (depresszió),
- alvászavar,
- szédülés,
- fejfájás,
- érzéketlenség és zsibbadás,
- látászavar,
- szabálytalan szívverés,
- kellemetlen érzés a hasban,
- székrekedés,
- hasmenés,
- májbetegségek, amelyek a bőr és a szemek sárgás elszíneződésével jelentkezhetnek,
- a bőr fokozott érzékenysége a napsugárzással szemben,
- cukorürítés a vizeletben.

**Nagyon ritka** (10 000 emberből legfeljebb 1 esetében jelentkezhet)

- láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek, gyakoribb fertőzések (a fehérvérszámok hiánya vagy alacsony száma),
- sápadt bőr, fáradtság, légszomj, sötét színű vizelet (hemolitikus eredetű vérszegénység),
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (túlérzékenységi reakciók),
- zavartság, fáradtság, izomrángás és izomgörcs, gyorsult légzés (hipoklorémiás alkalózis),
- lázzal kísért nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, légszomj (respiratórikus distressz, beleértve a tüdőgyulladást és a tüdőödémát is),
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás),
- arckiütés, ízületi fájdalom, izombetegség, láz (lupusz eritematózus),
- olyan tünetekkel járó érgyulladás, mint a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz (vaszkulitisz),
- bőrkiütéssel, a bőr vörös elszíneződésével, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával, lázzal járó súlyos bőrbetegség (toxikus epidermális nekrolízis).

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyengeség,
- véraláfutás és gyakori fertőzések (aplasztikus anémia),
- látáscsökkenés vagy szemfájdalom a szem túl magas belnyomása miatt (a heveny zárt zugú zöld hályog lehetséges tünetei),
- súlyos bőrbetegség, ami bőrkiütést, bőrpírt, az ajkak, szemek vagy szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodását, a bőr hámlását, lázat okoz (eritéma multiforme),
- izomgörcs,
- erősen lecsökkent vizelettermelés (vesebetegség vagy veseelégtelenség lehetséges tünetei), gyengeség (aszténia).
- láz.

**Ha ezek közül bármelyik súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehet, hogy abba kell hagynia a Rasitrio szedését.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

## 5. Hogyan kell a Rasitrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A Rasitrio tabletta a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Rasitrio

- Minden Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta 300 mg aliszkirent (hemifumarát formájában), 10 mg amlodipint (bezilát formájában) és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz. Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

### Milyen a Rasitrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmtabletta barna, ovális tabletták, egyik oldalán „VIV”, a másik oldalán „NVR” mélynyomással.

A Rasitrio 14, 28, 56 vagy 98 tablettát naptáros buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

98 tablettát (2 darab 49 tablettás csomagolás) naptáros buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

A Rasitrio 30 vagy 90 tablettát buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 56x1 tablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó csomagolásban kapható.

A Rasitrio 98x1 tablettát (2 darab 49x1 tablettás csomagolás) adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Olaszország



A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 1

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt