

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLÍKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Fjólublá hvít, sporöskjulaga, kúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „YIY“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rasitrio er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök, til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð, hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með samsetningu aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs, gefnum samtímis í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasitrio er ein tafla á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem fá aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið í sitthverri töflunni, sem gefnar eru samtímis á sama tíma sólarhringsins má skipta yfir á meðferð með stöðluðu samsetningunni í Rasitrio töflum, sem inniheldur sömu skammta af lyfjunum hverju fyrir sig.

Einungis skal nota stöðluðu samsetninguna þegar sýnt hefur verið fram á stöðuga verkun lyfjanna eftir að skammtar hafa verið stilltir, þegar þau eru tekin sitt í hverju lagi, en samtímis. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri*

Vísbendingar eru um aukna hættu á aukaverkunum tengdum lágþrýstingi hjá sjúklingum 65 ára eða eldri á meðferð með Rasitrio. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá þessum hópi sjúklunga er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklunga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingsslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### *Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri*

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri ætti að takmarkast við sjúklinga þar sem sýnt hefur verið fram á stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni, amlodipíni og hýdróklórtíazíði hverju fyrir sig en teknum samhlíða án þess að það hafi áhrif á öryggi, einkum með tilliti til lágþrýstings. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, tilgreint í sömu röð) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Rasitrío handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Rasitrío samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrío handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Rasitrío er notað hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með versnandi lifrarsjúkdóm. Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipín hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasitrío hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi, með vatni. Rasitrío á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Rasitrío (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir öðrum dihydropyridínaleiðum, eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg, tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun, óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum og þrálát blóðkalíumlækkun.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhlíða ciclosporíni og itraconazolí, sem eru tveir mjög öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasitrio (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaslagi.

Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

##### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirlíði, heilaslagi, blóðkalíumþækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð. Hafa skal náið eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum ef samhliða notkun er talin algerlega nauðsynleg.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði. Sjúklingar, 65 ára og eldri, eru næmari fyrir aukaverkunum tengdum lágþrýstingi af völdum meðferðar með Rasitrio (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri

Mjög takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna Rasitrio hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

### Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Rasitrio er hafin:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðrétta skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasitrio hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Rasitrio eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazið þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíaziði stendur skal stöðva meðferð með Rasitrio þar til kalíumbéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Blóðkalíumlækkun getur komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem þá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíaziði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazið þvagræsilyf.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Mikil blóðkalsíumhækkun getur verið merki um falið kalkvakaóhóf. Hætta skal notkun tíaziða áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtils.

Engar sannanir liggja fyrir um að Rasitrio dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er vanalega mildur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

### Skert nýrnastarfsemi og ígræðsla nýra

Tíazið þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\geq 150$   $\mu\text{mól/l}$  eða 1,70 mg/dl hjá konum og  $\geq 177$   $\mu\text{mól/l}$  eða 2,00 mg/dl hjá körlum og/eða áætlaðan gaukulsíunarhraða (GFR)  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), sögu um himnuskilun, nýrungaheilkenni eða nýrnaháþrýsting. Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) eða þvagþurrð (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasitrio er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Engin reynsla er af notkun Rasitrio hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir nýrnaígræðslu, því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Rasitrio hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir.

### Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar þegar amlodipín er notað hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturpregslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Áhrif á efnaskipti og innkjirtla

Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkiyfija til inntöku meðan á meðferð með Rasitrio stendur. Ekki má nota Rasitrio samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíaziðhlutans, má ekki nota Rasitrio þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazið getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermispéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíaziðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasitrio hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasitrio og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennum eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa læknum um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þroti í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Upplýsingar um milliverkanir Rasitrio

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sjúklinga með háþrýsting gaf ekki til kynna klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu við jafnvægi (AUC) og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð samborið við samsvarandi meðferðir með tveimur lyfjum (dual therapies).

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíazíðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotrophic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Rasitrio er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Rasitrio er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

### Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

*Frábendingar (sjá kafla 4.3)*

- *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar*

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur  $C_{max}$  fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og  $C_{max}$  5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).



*Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)*

- *Greipaldinsafi*

Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Rasitrio.

*Gæta skal varúðar við samhliða notkun*

- *P-gp milliverkanir*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin, sem er hvati P-gp dró úr aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

- *Í meðallagi öflugur P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmaþéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsókir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnast af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

#### - *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

#### - *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2).

#### *Engar milliverkanir*

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlutfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbíð-5-mononítrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

- Notkun aliskirens samhliða metformíni (↓28%), amlodípíni (↑29%) eða cimetíðíni (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á  $C_{max}$  eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatíni, jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, metformíns eða amlodípíns. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns og verapamíls.

#### - *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnunum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

#### - *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetíðín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunn), St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampícín) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

#### - *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

### Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

#### Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

#### Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### Upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíazíðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíazíða:

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

- *Lítíum*

Tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazíð aukið líkurnar á lítúmeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíazíðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

- *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

- *Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)*

Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

- *Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar*

Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

- *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt*

Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermisþéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

- *Lyf sem gætu valdið torsades de pointes*

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttarreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

- *Lyf sem hafa áhrif á natríumþéttni í sermi*

Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

- *Beta-blokkar og diazoxid*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.

- *Jónaskiptaresín*

Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resíneru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

- *D-vítamín og kalsíumsölt*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

- *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

- *Frumueyðandi lyf*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

- *Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar*

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

- *Metyldopa*

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

- *Skuggaefni sem innihalda jóð*

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jóð. Leiðrétta skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

- *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)*

Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasitrio skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhrif á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasitrio hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauda. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipíns á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eitruverkanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstur.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýsting á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýsting af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Rasitrio ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasitrio á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasitrio eins fljótt og hægt er.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Rasitrio meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Rasitrio skal nota eins litla skammta og hægt er.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasitrio.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni og 4 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasitrio.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, syfju, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið samsetning

Þær upplýsingar um öryggi Rasitrio sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasitrio og þekktum upplýsingum um öryggi virku efnanna hvers fyrir sig, aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs. Upplýsingar um öryggi Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasitrio eru lágþrýstingur og sundl. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins í Rasitrio fyrir sig (aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvert innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Rasitrio.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

## Upplýsingar um Rasitrio

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Tíðni bjúgs á útlimum af völdum Rasitrio í stuttri samanburðarrannsókn með tveimur virkum samanburðarlyfjum var 7,1% samanborið við 8,0% fyrir aliskiren/amlodipin, 4,1% fyrir amlodipin/hýdróklórtíazíð og 2,0% fyrir aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni allra aukaverkana sem hugsanlega tengjast lágþrýstingi í stuttri samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi var 4,9% fyrir Rasitrio á móti 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum (dual combination). Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðni 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

### Viðbótarupplýsingar um hvert virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasitrio, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

### *Aliskiren*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg, sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum alskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

<b>Ónæmiskerfi</b>	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi
<b>Hjarta</b>	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
<b>Æðar</b>	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	Tíðni ekki þekkt	Lifrarsjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
<b>Húð og undirhúð</b>	Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur, húðroði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	Algengar	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði

\*Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

\*\*Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samburðar rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).



Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

*Rannsóknaniðurstöður:* Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Börn:* Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

#### Amlodipín

<b>Blóð og eitlar</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þar með talið kvíði), þunglyndi
Mjög sjaldgæfar	Ringlun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Svefntruflanir, höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
Sjaldgæfar	Skjálfti, breytingar á bragðskyni, yfirlíð, skert húðskyn, náladofi
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hjartsláttarónot
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)

<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, nefbólga
Koma örsjaldan fyrir	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflun, breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur tannholds
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, upplitun húðar, ofsviti, kláði, útbrot, útþot (exanthema)
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisjúga, ljósnæmi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Þroti á ökklum
Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakrampar, bakverkur
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Truflun á þvaglátum, nátturþvaglát, tíðari þvaglát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastækkun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur, þrygga
Sjaldgæfar	Brjóstverkur, þröttleysi, verkur, lasleiki
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Þyngdaraukning, þyngdartap

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

#### *Hýdróklórtíazið*

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Rasitrio. Greint hefur verið frá eirlitöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun
Algengar	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drepri í húðþekju
Tíðni ekki þekkt	Regnbogarodapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar Rasitrio myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun samsetningar með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmun amlodipins geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipini.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkennum ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða magnað upp hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliða notkun með digítalis glúkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

### Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasitrio, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagnmagnum.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar hæbendingar fyrir notkun þess. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar; ATC-flokkur C09XA54

Rasitrio sameinar þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök: aliskiren tilheyrir flokki sem hefur beina hömlun á renín, amlodipin tilheyrir flokki kalsíugangaloka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þegar lyfin eru notuð saman, hafa samanlögð áhrif af völdum hömlunar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, kalsíumganga-miðlaðrar æðavíkkunar og natríumklóríð seytingar, meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en samsvarandi samsetningar með tveimur lyfjum.

#### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkaði Rasitrio, einu sinni á sólarhring, marktækt bæði slagbils- og lagbilsþrýsting og hélst lækkunin allar 24 klukkustundirnar, sem liðu milli skammta. Meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif Rasitrio, samanborið við hverja samsetningu með tveimur lyfjum, sást á hverri klukkustund, þ.m.t. snemma á morgnana, samkvæmt 24 klst. mælingum með sítí (ambulatory blood pressure).

Rasitrio var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 1.181 sjúklingi þar sem 773 voru flokkaðir með í meðallagi mikinn háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu [msSBP] 160-180 mmHg) og 408 með verulegan háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu >180 mmHg) við grunnildi. Margir sjúklinganna þjáðust of offitu (49%) og meira en 14% af heildarþýðinu voru með sykursýki. Á fyrstu 4 vikum tvíblindrar meðferðar, fengu sjúklingar samsetningu með þremur lyfjum, aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 150/5/12,5 mg (N=308), eða samsetningu með tveimur lyfjum, aliskiren/hýdróklórtíazið 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/12,5 mg (N=295). Skammtar allra sjúklinga voru auknir smám saman eftir 4 vikur í 4 vikur í tvíblindri meðferð til viðbótar með aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 300/10/25 mg, aliskiren/hýdróklórtíazið 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/25 mg.

Í þessari rannsókn, sýndi Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg tölfræðilega marktæka lækkun á blóðþrýstingi (slagbils-/lagbilsþrýstingur) 37,9/20,6 mmHg frá grunnildi, samanborið við 31,4/18,0 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg) hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting. Hjá sjúklingum með verulegan háþrýsting (slagbilsþrýstingur  $\geq$ 180 mmHg) var lækkun blóðþrýstings frá grunnildi fyrir Rasitrio 49,5/22,5 mmHg, samanborið við 38,1/17,6 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg). Hjá undirhópi 588 sjúklinga, þar sem örfáir sjúklingar voru >65 ára og enn færri >75 ára olli samsetning aliskirens/amlodipins/hýdróklórtíaziðs (300/10/25 mg) 39,7/21,1 mmHg meðaltalslækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi frá grunnildi samanborið við 31,3/18,74 mmHg fyrir aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið (10/25 mg) (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem  $\geq$ 10 mmHg munur á slagbilsþrýstingi við upphaf eða lok rannsóknar). Áhrif Rasitrio komu fram allt að viku eftir að meðferð hófst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting voru óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli og sjúkdómum tengdum offitu (efnaskiptaheilkenni og sykursýki).

Rasitrio var tengt við marktæka minnkun á renínvirkni í plasma (-34%) frá grunnildi en samsetning með tveimur lyfjum, amlodipini og hýdróklórtíaziði jók renínvirkni í plasma (+170%). Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Í 28 til 54 vikna opinni rannsókn á öryggi, var verkun metin sem annar endapunktur og Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg lækkaði blóðþrýsting (slagbils-/lagbilsþrýsting) að meðaltali um 37,3/21,8 mmHg á 28 til 54 vikna meðferð. Verkun Rasitrio hélst yfir eins árs meðferð og voru engin merki um dvínun verkunar.

Í slembaðri, tvíblindri 36 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði, á öldruðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni/hýdróklórtíaziði 300/25 mg (slagbilsþrýstingur  $\geq 140$  mmHg), sást frekari klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi við endapunkt í viku 36 hjá sjúklingum sem fengu Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg (frá lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðallagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu sem nam 15,0/8,6 mmHg í viku 22 upp að lækkun sem nam 30,8/14,1 mmHg við endapunkt í viku 36).

Rasitrio hefur verið gefið meira en 1.155 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem er lokið, þ.m.t. 182 sjúklingum í eitt ár eða lengur. Meðferð með Rasitrio þoldist vel við skammta allt að 300 mg/10 mg/25 mg og var heildartíðni aukaverkana svipuð og fyrir samsvarandi samsetningu með tveimur lyfjum, fyrir utan lágþrýsting með einkennum. Tíðni aukaverkana sem hugsanlega tengdust lágþrýstingi í stuttum samanburðarrannsóknum var 4,9% fyrir Rasitrio samanborið við 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum. Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðnin 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni aukaverkana tengdist ekki kyni, aldri (fyrir utan lágþrýsting með einkennum), líkamsþyngdarstuðli, kynþætti eða þjóðerni. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar og skammvinnar. Mjög takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga  $>75$  ára og sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma. Vegna aukaverkana þurftu 3,6% sjúklinga sem fengu Rasitrio að hætta meðferð samanborið við 2,4% þeirra sem fengu aliskiren/amlodipin, 0,7% sem fengu aliskiren/hýdróklórtíazið og 2,7% sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazið.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir innösku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angíótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angíótensínógens í angíótensín I og draga úr þéttni angíótensíns I og angíótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angíótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

#### *Háþrýstingur*

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og kynþætti. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angíótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipin og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum 65 ára eða eldri og öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri (30%) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og haöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur ( $< 1\%$ ) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli vegna blóðþurrðar, komu ekki fram neinar breytingar á slegli (remodelling), metnar með lokarúmmáli slagbils í vinstri slegli, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu, til viðbótar við grunnmeðferð.

Samantekin tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og endurlífsgana eftir skyndidauða var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk lyfleysu. Hinsvegar var tíðni of mikils kalíums í blóði, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR  $< 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Niðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,11, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 1,00; 1,23; tvíhliða  $p=0,05$ ). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (37,9% samanborið við 30,2%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,0% samanborið við 12,1%), blóðkalíumhækkunar (38,9% samanborið við 28,8%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,7% samanborið við 16,2%) og heilaslags sem var útskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,6%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrjttun.

#### Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasitrio kemur í veg fyrir að kalsíumjónar komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í undægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings lútafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á  $dP/dt$  eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.



### *Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun*

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

### *Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíaziða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kolesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Á meðal aukaendapunkta var tóni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærrí hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþrýsting er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verknarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurþotöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvaguútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virknisreníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasitrio hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu af aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði, náðist hámarksþéttni aliskirens innan 1-2 klst., amlodipins innan 8 klst. og hýdróklórtíaziðs innan 2-3 klst. Hraði og magn frásogs aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu er svipað og þegar lyfin eru tekin í sitthverju lagi.

Niðurstöður rannsóknar á áhrifum fæðu, þar sem 300/10/25 mg tafla með staðlaðri samsetningu var tekin inn með hefðbundinni, fituríkri máltíð, sýndu að fæða dró úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni og voru áhrifin svipuð eins og fyrir einlyfjameðferð með aliskireni. Fæða hafði engin áhrif lyfjahvörf amlodipins eða hýdróklórtíaziðs í töflunni með stöðluðu samsetningunni.

### Aliskiren

#### *Frásog*

Við frásog eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir  $C_{max}$  um 76% og AUC<sub>0-tau</sub> um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### *Dreifing*

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### *Línulegt samband*

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskiptiáðarleiðinni um lifur og gall.

#### *Börn*

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum (á aldrinum 6-17 ára) með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

### Amlodipin

#### *Frásog*

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

#### *Dreifing*

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

### *Línulegt samband*

Lyfjahvörf amlodipíns eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

### Hýdróklórtíazíð

#### *Frásog*

Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt ( $T_{max}$  um 2 klst.).

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

#### *Dreifing*

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### *Línulegt samband*

Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

### Sérstakir sjúklingahópar

Rasitrio er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, til notkunar einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, óháð kyni, aldri, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazíð hlutans, má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta lifrarstarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á  $C_{max}$ ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipíns.

Eins og búast má við fyrir lyf sem skilst nánast eingöngu út um nýru þá hefur nýrnastarfsemi marktæk áhrif á lyfjahlvörf hýdróklórtíaziðs. Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um altæka (systemic) útsetningu efnis notkun Rasitrio hjá öldruðum sjúklingum. Þegar það er gefið sér, er AUC fyrir aliskiren hjá öldruðum einstaklingum (>65 ára) 50% hærra en hjá ungum einstaklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Úthreinsun amlodipins hefur tilhneigingu til að minnka og þar með eykst AUC og helmingunartími útskilnaðar lengist hjá öldruðum sjúklingum. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri og ýtrustu varúðar hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða. Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdróklórtíaziðs hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn (yngri en 18 ára)*

Lyfjahlvörf Rasitrio hafa ekki verið rannsökuð. Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahlvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólatímum. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglíngum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin

Forklínískar rannsóknir, á eiturefnafræðilegum áhrifum Rasitrio eins sér hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar rannsóknir hafa verið gerðar á hverju af virku efnunum fyrir sig.

Eiturverkanir samsetninganna aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin hafa verið vel skilgreindar í forklínískum rannsóknum. Báðar samsetningarnar þoldust yfirleitt vel hjá rottum. Niðurstöður 2 og 13 vikna rannsókna á eiturverkunum eftir inntöku eru í samræmi við niðurstöður úr rannsóknum á hverju efnanna fyrir sig.

### Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfraðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarks-skammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

### Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

#### *Eiturverkun á æxlun*

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur verið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### *Skert frjósemi*

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annari rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum samþarilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

### Hýdróklórtíazið

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíaziðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazið og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Hýdróklórtíazið hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi kven- og karldýra hjá músum og rottum í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir lyfinu, í fæðu, í skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, fyrir mökun og meðan á meðgöngu stóð. Þessir skammtar hýdróklórtíaziðs hjá músum og rottum samsvara 19 og 1,5 földum, tilgreint í sömu röð, hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar gera ráð fyrir 25 mg/sólarhring skammti til inntöku og 60 kg sjúklingi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Hýprómellósa  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
2 ár

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
2 ár

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
18 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur  
Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu  
Fjölpakkningar með stakskömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur  
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/730/001-012

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósbleik, sporöskjulaga, kúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „LIL“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rasitrio er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök, til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð, hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með samsetningu aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs, gefnum samtímis í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasitrio er ein tafla á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem fá aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið í sitthverri töflunni, sem gefnar eru samtímis á sama tíma sólarhringsins má skipta yfir á meðferð með stöðluðu samsetningunni í Rasitrio töflum, sem inniheldur sömu skammta af lyfjunum hverju fyrir sig.

Einungis skal nota stöðluðu samsetninguna þegar sýnt hefur verið fram á stöðuga verkun lyfjanna eftir að skammtar hafa verið stilltir, þegar þau eru tekin sitt í hverju lagi, en samtímis. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri*

Vísbendingar eru um aukna hættu á aukaverkunum tengdum lágþrýstingi hjá sjúklingum 65 ára eða eldri á meðferð með Rasitrio. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá þessum hópi sjúklunga er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklunga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.



### *Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri*

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri ætti að takmarkast við sjúklinga þar sem sýnt hefur verið fram á stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíazíði hverju fyrir sig en teknum samhlíða án þess að það hafi áhrif á öryggi, einkum með tilliti til lágþrýstings. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, tilgreint í sömu röð) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Rasitrio samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með versnandi lifrarsjúkdóm. Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipin hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasitrio hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi, með vatni. Rasitrio á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Rasitrio (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir öðrum dihydropyridínaleiðum, eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg, tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun, óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum og þrálát blóðkalíumlækkun.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhlíða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasitrio (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepi eða heilaslagi.

Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

##### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirlíði, heilaslagi, blóðkalíumtækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð. Hafa skal náið eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum ef samhliða notkun er talin algerlega nauðsynleg.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri. Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði. Sjúklingar, 65 ára og eldri, eru næmari fyrir aukaverkunum tengdum lágþrýstingi af völdum meðferðar með Rasitrio (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri

Mjög takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna Rasitrio hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

### Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Rasitrío er hafin:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðrétta skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasitrío hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Rasitrío eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazið þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíaziði stendur skal stöðva meðferð með Rasitrío þar til kalíumbéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Blóðkalíumlækkun getur komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem þá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíaziði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Rasitrío stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazið þvagræsilyf.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrío og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrío ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermiþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Mikil blóðkalsíumhækkun getur verið merki um falið kalkvakaóhóf. Hætta skal notkun tíaziða áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtils.

Engar sannanir liggja fyrir um að Rasitrío dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er vanalega mildur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

### Skert nýrnastarfsemi og ígræðsla nýra

Tíazið þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\geq 150 \mu\text{mól/l}$  eða  $1,70 \text{ mg/dl}$  hjá konum og  $\geq 177 \mu\text{mól/l}$  eða  $2,00 \text{ mg/dl}$  hjá körlum og/eða áætlaðan gaukulsíunarhraða (GFR)  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ), sögu um himnuskilun, nýrungaheilkenni eða nýrnaháþrýsting. Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ) eða þvagþurrð (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasitrio er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Engin reynsla er af notkun Rasitrio hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir nýrnaígræðslu, því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Rasitrio hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir.

### Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi 14, skal gæta varúðar þegar amlodipín er notað hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Áhrif á efnaskipti og innkjirtla

Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkiyfja til inntöku meðan á meðferð með Rasitrio stendur. Ekki má nota Rasitrio samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíaziðhlutans, má ekki nota Rasitrio þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazið getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermispéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíaziðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasitrio hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angíótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasitrio og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennum eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa læknum um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þroti í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Upplýsingar um milliverkanir Rasitrio

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sjúklinga með háþrýsting gaf ekki til kynna klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu við jafnvægi (AUC) og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð samanborið við samsvarandi meðferðir með tveimur lyfjum (dual therapies).

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíazíðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Rasitrio er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Rasitrio er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

### Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

*Frábendingar (sjá kafla 4.3)*

- *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar*

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur  $C_{max}$  fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og  $C_{max}$  5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)*

- *Greipaldinsafi*

Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Rasitrio.

*Gæta skal varúðar við samhliða notkun*

- *P-gp milliverkanir*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin, sem er hvati P-gp dró úr aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

- *Í meðallagi öflugur P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmaþéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsókir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnast af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

#### - *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

#### - *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2).

#### *Engar milliverkanir*

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlutfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbíð-5-mononítrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

- Notkun aliskirens samhliða metformíni (↓28%), amlodípíni (↑29%) eða cimetidíni (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á  $C_{max}$  eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatíni, jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, metformíns eða amlodípíns. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns og verapamíls.

#### - *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnunum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

#### - *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetidín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunn), St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampícín) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

#### - *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).



### Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

#### Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

#### Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### Upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíazíðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíazíða:

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

- *Lítíum*

Tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazíð aukið líkurnar á lítúmeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíazíðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

- *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

- *Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)*  
Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
- *Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar*  
Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
- *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt*  
Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazíð getur aukið sermisþéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
- *Lyf sem gætu valdið torsades de pointes*  
Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazíð með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttarreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
- *Lyf sem hafa áhrif á natríumþéttni í sermi*  
Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
- *Beta-blokkar og diazoxid*  
Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.
- *Jónaskiptaresín*  
Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazíð þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíazíðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazíð sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resíneru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
- *D-vítamín og kalsíumsölt*  
Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.
- *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*  
Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.
- *Frumueyðandi lyf*  
Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
- *Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar*  
Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíazíða geta aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

- *Metyldopa*

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublódleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

- *Skuggaefni sem innihalda jóð*

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jóð. Leiðrétta skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

- *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)*

Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasitrio skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhrif á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasitrio hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauda. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipíns á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eiturverkanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstur.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýsting á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýsting af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Rasitrio ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasitrio á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasitrio eins fljótt og hægt er.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Rasitrio meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Rasitrio skal nota eins litla skammta og hægt er.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasitrio.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni og 4 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasitrio.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, syfju, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið samsetning

Þær upplýsingar um öryggi Rasitrio sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasitrio og þekktum upplýsingum um öryggi virku efnanna hvers fyrir sig, aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs. Upplýsingar um öryggi Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasitrio eru lágþrýstingur og sundl. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins í Rasitrio fyrir sig (aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvert innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Rasitrio.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

## Upplýsingar um Rasitrio

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Tíðni bjúgs á útlimum af völdum Rasitrio í stuttri samanburðarrannsókn með tveimur virkum samanburðarlyfjum var 7,1% samanborið við 8,0% fyrir aliskiren/amlodipin, 4,1% fyrir amlodipin/hýdróklórtíazíð og 2,0% fyrir aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni allra aukaverkana sem hugsanlega tengjast lágþrýstingi í stuttri samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi var 4,9% fyrir Rasitrio á móti 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum (dual combination). Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðni 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

### Viðbótarupplýsingar um hvert virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasitrio, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

### *Aliskiren*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg, sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

<b>Ónæmiskerfi</b>	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi
<b>Hjarta</b>	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
<b>Æðar</b>	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	Tíðni ekki þekkt	Lifransjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
<b>Húð og undirhúð</b>	Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur, húðroði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	Algengar	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði

\*Einstök tilvik lifransjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

\*\*Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samanburðar rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

*Rannsóknaniðurstöður:* Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Börn:* Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

#### Amlodipín

<b>Blóð og eitlar</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þar með talið kvíði), þunglyndi
Mjög sjaldgæfar	Ringlun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Svefntruflanir, höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
Sjaldgæfar	Skjálfti, breytingar á bragðskyni, yfirið, skert húðskyn, náladofi
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hjartsláttarónot
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)

<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, nefbólga
Koma örsjaldan fyrir	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflun, breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur tannholds
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, upplitun húðar, ofsviti, kláði, útbrot, útþot (exanthema)
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, ljósnæmi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Proti á ökklum
Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakranþar, bakverkur
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Truflun á þvagliátum, næturþvagliát, tíðari þvagliát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastæklun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur, þreyta
Sjaldgæfar	Brjóstverkur, þróttleysi, verkur, lasleiki
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Þyngdaráukning, þyngdartap

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

#### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Rasitrío. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:



<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun
Algengar	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Óþægindi í kyli, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drepri í húðþekju
Tíðni ekki þekkt	Regnbogarodapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar Rasitrio myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun samsetningar með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmun amlodipins geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipini.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkennum ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða magnað upp hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliða notkun með digítalis glúkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

### Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasitrio, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagnmagnum.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar hæbendingar fyrir notkun þess. Gjölf kalsíumglúkonats í bláæð gæti komið að gagni til að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar; ATC-flokkur C09XA54

Rasitrio sameinar þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök: aliskiren tilheyrir flokki sem hefur beina hömlun á renín, amlodipin tilheyrir flokki kalsíugangaloka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þegar lyfin eru notuð saman, hafa samanlögð áhrif af völdum hömlunar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, kalsíumganga-miðlaðrar æðavíkkunar og natríumklóríð seytingar, meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en samsvarandi samsetningar með tveimur lyfjum.

#### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkaði Rasitrio, einu sinni á sólarhring, marktækt bæði slagbils- og lagbilsþrýsting og hélst lækkunin allar 24 klukkustundirnar, sem liðu milli skammta. Meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif Rasitrio, samanborið við hverja samsetningu með tveimur lyfjum, sást á hverri klukkustund, þ.m.t. snemma á morgnana, samkvæmt 24 klst. mælingum með siriti (ambulatory blood pressure).

Rasitrio var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 1.181 sjúklingi þar sem 773 voru flokkaðir með í meðallagi mikinn háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu [msSBP] 160-180 mmHg) og 408 með verulegan háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu >180 mmHg) við grunnildi. Margir sjúklinganna þjáðust of offitu (49%) og meira en 14% af heildarþýðinu voru með sykursýki. Á fyrstu 4 vikum tvíblindrar meðferðar, fengu sjúklingar samsetningu með þremur lyfjum, aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 150/5/12,5 mg (N=308), eða samsetningu með tveimur lyfjum, aliskiren/hýdróklórtíazið 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/12,5 mg (N=295). Skammtar allra sjúklinga voru auknir smám saman eftir 4 vikur í 4 vikur í tvíblindri meðferð til viðbótar með aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 300/10/25 mg, aliskiren/hýdróklórtíazið 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/25 mg.

Í þessari rannsókn, sýndi Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg tölfræðilega marktæka lækkun á blóðþrýstingi (slagbils-/lagbilsþrýstingur) 37,9/20,6 mmHg frá grunnildi, samanborið við 31,4/18,0 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg) hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting. Hjá sjúklingum með verulegan háþrýsting (slagbilsþrýstingur  $\geq$ 180 mmHg) var lækkun blóðþrýstings frá grunnildi fyrir Rasitrio 49,5/22,5 mmHg, samanborið við 38,1/17,6 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg). Hjá undirhópi 588 sjúklinga, þar sem örfáir sjúklingar voru >65 ára og enn færri >75 ára olli samsetning aliskirens/amlodipins/hýdróklórtíaziðs (300/10/25 mg) 39,7/21,1 mmHg meðaltalslækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi frá grunnildi samanborið við 31,3/18,74 mmHg fyrir aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið (10/25 mg) (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem  $\geq$ 10 mmHg munur á slagbilsþrýstingi við upphaf eða lok rannsóknar). Áhrif Rasitrio komu fram allt að viku eftir að meðferð hófst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting voru óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli og sjúkdómum tengdum offitu (efnaskiptaheilkenni og sykursýki).

Rasitrio var tengt við marktæka minnkun á renínvirkni í plasma (-34%) frá grunnildi en samsetning með tveimur lyfjum, amlodipini og hýdróklórtíaziði jók renínvirkni í plasma (+170%). Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Í 28 til 54 vikna opinni rannsókn á öryggi, var verkun metin sem annar endapunktur og Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg lækkaði blóðþrýsting (slagbils-/lagbilsþrýsting) að meðaltali um 37,3/21,8 mmHg á 28 til 54 vikna meðferð. Verkun Rasitrio hélst yfir eins árs meðferð og voru engin merki um dvínun verkunar.

Í slembaðri, tvíblindri 36 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði, á öldruðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni/hýdróklórtíaziði 300/25 mg (slagbilsþrýstingur  $\geq 140$  mmHg), sást frekari klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi við endapunkt í viku 36 hjá sjúklingum sem fengu Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg (frá lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðallagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu sem nam 15,0/8,6 mmHg í viku 22 upp að lækkun sem nam 30,8/14,1 mmHg við endapunkt í viku 36).

Rasitrio hefur verið gefið meira en 1.155 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem er lokið, þ.m.t. 182 sjúklingum í eitt ár eða lengur. Meðferð með Rasitrio þoldist vel við skammta allt að 300 mg/10 mg/25 mg og var heildartíðni aukaverkana svipuð og fyrir samsvarandi samsetningu með tveimur lyfjum, fyrir utan lágþrýsting með einkennum. Tíðni aukaverkana sem hugsanlega tengdust lágþrýstingi í stuttum samanburðarrannsóknum var 4,9% fyrir Rasitrio samanborið við 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum. Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðnin 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni aukaverkana tengdist ekki kyni, aldri (fyrir utan lágþrýsting með einkennum), líkamsþyngdarstuðli, kynþætti eða þjóðerni. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar og skammvinnar. Mjög takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga  $> 75$  ára og sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma. Vegna aukaverkana þurftu 3,6% sjúklinga sem fengu Rasitrio að hætta meðferð samanborið við 2,4% þeirra sem fengu aliskiren/amlodipin, 0,7% sem fengu aliskiren/hýdróklórtíazið og 2,7% sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazið.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir innösku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angíótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angíótensínógens í angíótensín I og draga úr þéttni angíótensíns I og angíótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angíótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plásma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plásma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plásma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

#### *Háþrýstingur*

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og kynþætti. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angíótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipín og betablokkann atenolól. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramipríli í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipríl 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipíni (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipríl, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipríl við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipríl en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipríl (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum 65 ára eða eldri og öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri (30%) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrjár skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og haöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli vegna blóðþurrðar, komu ekki fram neinar breytingar á slegli (remodelling), metnar með lokarúmmáli slagbils í vinstri slegli, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu, til viðbótar við grunnmeðferð.

Samantekin tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og endurlífsgana eftir skyndidauða var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk lyfleysu. Hinsvegar var tíðni of mikils kalíums í blóði, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR <60 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Niðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,11, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 1,00; 1,23; tvíhliða  $p=0,05$ ). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (37,9% samanborið við 30,2%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,0% samanborið við 12,1%), blóðkalíumhækkunar (38,9% samanborið við 28,8%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,7% samanborið við 16,2%) og heilaslags sem var útskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,6%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðar rannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrjúms.

#### Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasitrio kemur í veg fyrir að kalsíumjónar komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í undægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækun blóðþrýstings lútafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á  $dP/dt$  eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

### *Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun*

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

### *Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kolesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Á meðal aukaendapunkta var tóni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærrí hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Hýdróklórtíazíð

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþrýsting er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíazíða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurþotöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvágútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virknisreníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasitrio hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíazíði

Eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu af aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíazíði, náðist hámarksþéttni aliskirens innan 1-2 klst., amlodipins innan 8 klst. og hýdróklórtíazíðs innan 2-3 klst. Hraði og magn frásogs aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíazíðs eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu er svipað og þegar lyfin eru tekin í sitthverju lagi.

Niðurstöður rannsóknar á áhrifum fæðu, þar sem 300/10/25 mg tafla með staðlaðri samsetningu var tekin inn með hefðbundinni, fituríkri máltíð, sýndu að fæða dró úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni og voru áhrifin svipuð eins og fyrir einlyfjameðferð með aliskireni. Fæða hafði engin áhrif lyfjahvörf amlodipins eða hýdróklórtíaziðs í töflunni með stöðluðu samsetningunni.

### Aliskiren

#### *Frásog*

Við frásog eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir  $C_{max}$  um 76% og AUC<sub>0-tau</sub> um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### *Dreifing*

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### *Línulegt samband*

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskiptiáðarleiðinni um lifur og gall.

#### *Börn*

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum (á aldrinum 6-17 ára) með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

### Amlodipin

#### *Frásog*

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

#### *Dreifing*

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.



### *Línulegt samband*

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

### Hýdróklórtíazið

#### *Frásog*

Frásog hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $T_{max}$  um 2 klst.).

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### *Dreifing*

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### *Línulegt samband*

Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

### Sérstakir sjúklingahópar

Rasitrio er áhrifaríkt blóðþrýstingslækkandi meðferð, til notkunar einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, óháð kyni, aldri, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazið hlutans, má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvaghurrð eða verulega skerta lifrarstarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á  $C_{max}$ ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Eins og búast má við fyrir lyf sem skilst nánast eingöngu út um nýru þá hefur nýrnastarfsemi marktæk áhrif á lyfjahlvörf hýdróklórtíaziðs. Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um altæka (systemic) útsetningu eftir notkun Rasitrio hjá öldruðum sjúklingum. Þegar það er gefið sér, er AUC fyrir aliskiren hjá öldruðum einstaklingum (>65 ára) 50% hærra en hjá ungum einstaklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Úthreinsun amlodipins hefur tilhneigingu til að minnka og þar með eykst AUC og helmingunartími útskilnaðar lengist hjá öldruðum sjúklingum. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri og ýtrustu varúðar hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða. Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdróklórtíaziðs hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn (yngri en 18 ára)*

Lyfjahlvörf Rasitrio hafa ekki verið rannsökuð. Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahlvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólatímum. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglíngum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin

Forklínískar rannsóknir, á eiturefnafræðilegum áhrifum Rasitrio eins sér hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar rannsóknir hafa verið gerðar á hverju af virku efnunum fyrir sig.

Eiturverkanir samsetninganna aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin hafa verið vel skilgreindar í forklínískum rannsóknum. Báðar samsetningarnar þoldust yfirleitt vel hjá rottum. Niðurstöður 2 og 13 vikna rannsókna á eiturverkunum eftir inntöku eru í samræmi við niðurstöður úr rannsóknum á hverju efnanna fyrir sig.

### Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eítillæxlis í ristli og eitt tilfelli eítillkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarks-skammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

### Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

#### *Eiturverkun á æxlun*

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur verið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### *Skert frjósemi*

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annari rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum samþarilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

### Hýdróklórtíazið

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíaziðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazið og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Hýdróklórtíazið hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi kven- og karldýra hjá músum og rottum í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir lyfinu, í fæðu, í skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, fyrir mökun og meðan á meðgöngu stóð. Þessir skammtar hýdróklórtíaziðs hjá músum og rottum samsvara 19 og 1,5 földum, tilgreint í sömu röð, hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar gera ráð fyrir 25 mg/sólarhring skammti til inntöku og 60 kg sjúklingi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Hýprómellósa  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
2 ár

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
2 ár

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
18 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í unprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur  
Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu  
Fjölpakkningar með stakskömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur  
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/730/013-024

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla.

Ljósappelsínubrún, sporöskjulaga, kúpt filmhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „QIO“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rasitrio er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök, til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð, hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með samsetningu aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíazíðs, gefnum samtímis í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasitrio er ein tafla á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem fá aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð í sitthverri töflunni, sem gefnar eru samtímis á sama tíma sólarhringsins má skipta yfir á meðferð með stöðluðu samsetningunni í Rasitrio töflum, sem inniheldur sömu skammta af lyfjunum hverju fyrir sig.

Einungis skal nota stöðluðu samsetninguna þegar sýnt hefur verið fram á stöðuga verkun lyfjanna eftir að skammtar hafa verið stilltir, þegar þau eru tekin sitt í hverju lagi, en samtímis. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri*

Vísbendingar eru um aukna hættu á aukaverkunum tengdum lágþrýstingi hjá sjúklingum 65 ára eða eldri á meðferð með Rasitrio. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá þessum hópi sjúklinga er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### *Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri*

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri ætti að takmarkast við sjúklinga þar sem sýnt hefur verið fram á stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni, amlodipíni og hýdróklórtíazíði hverju fyrir sig en teknum samhlíða án þess að það hafi áhrif á öryggi, einkum með tilliti til lágþrýstings. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, tilgreint í sömu röð) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Rasitrío handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Rasitrío samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrío handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Rasitrío er notað hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með versnandi lifrarsjúkdóm. Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipín hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasitrío hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi, með vatni. Rasitrío á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Rasitrío (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir öðrum dihydropyridínaleiðum, eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg, tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun, óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum og þrálát blóðkalíumlækkun.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhlíða ciclosporíni og itraconazolí, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasitrio (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaslagi.

Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

##### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirlíði, heilaslagi, blóðkalíumþækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð. Hafa skal náið eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum ef samhliða notkun er talin algerlega nauðsynleg.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði. Sjúklingar, 65 ára og eldri, eru næmari fyrir aukaverkunum tengdum lágþrýstingi af völdum meðferðar með Rasitrio (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri

Mjög takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna Rasitrio hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).



### Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Rasitrío er hafin:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðrétta skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasitrío hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Rasitrío eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur skal stöðva meðferð með Rasitrío þar til kalíumbéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Blóðkalíumlækkun getur komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem þá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Rasitrío stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrío og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrío ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Mikil blóðkalsíumhækkun getur verið merki um falið kalkvakaóhóf. Hætta skal notkun tíazíða áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtils.

Engar sannanir liggja fyrir um að Rasitrío dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er vanalega mildur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

### Skert nýrnastarfsemi og ígræðsla nýra

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\geq 150 \mu\text{mól/l}$  eða  $1,70 \text{ mg/dl}$  hjá konum og  $\geq 177 \mu\text{mól/l}$  eða  $2,00 \text{ mg/dl}$  hjá körlum og/eða áætlaðan gaukulsíunarhraða (GFR)  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ), sögu um himnuskilun, nýrungaheilkenni eða nýrnaháþrýsting. Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ) eða þvagþurrð (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasitrio er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Engin reynsla er af notkun Rasitrio hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir nýrnaígræðslu, því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Rasitrio hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir.

### Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi 14, skal gæta varúðar þegar amlodipín er notað hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

### Áhrif á efnaskipti og innkjirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkiyfja til inntöku meðan á meðferð með Rasitrio stendur. Ekki má nota Rasitrio samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Rasitrio þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermispéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasitrío hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angíótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasitrío og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennum eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa læknum um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þroti í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Rasitrío stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Upplýsingar um milliverkanir Rasitrio

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sjúklinga með háþrýsting gaf ekki til kynna klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu við jafnvægi (AUC) og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð samanborið við samsvarandi meðferðir með tveimur lyfjum (dual therapies).

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíazíðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Rasitrio er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Rasitrio er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

### Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

*Frábendingar (sjá kafla 4.3)*

- *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar*

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur  $C_{max}$  fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og  $C_{max}$  5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)*

- *Greipaldinsafi*

Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Rasitrio.

*Gæta skal varúðar við samhliða notkun*

- *P-gp milliverkanir*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin, sem er hvati P-gp dró úr aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

- *Í meðallagi öflugur P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmaþéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsókir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnast af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

#### - *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

#### - *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2).

#### *Engar milliverkanir*

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlutfaransóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbíð-5-mononítrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

- Notkun aliskirens samhliða metformíni (↓28%), amlodípíni (↑29%) eða cimetíðíni (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á  $C_{max}$  eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatíni, jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, metformíns eða amlodípíns. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns og verapamíls.

#### - *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnunum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvarunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

#### - *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetíðín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunn), St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampícín) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

#### - *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

### Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

#### Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

#### Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### Upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíazíðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíazíða:

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

- *Lítíum*

Tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazíð aukið líkurnar á lítúmeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíazíðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermisþéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

- *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

- *Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)*

Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

- *Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar*

Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

- *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt*

Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

- *Lyf sem gætu valdið torsades de pointes*

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttarreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

- *Lyf sem hafa áhrif á natríumbéttni í sermi*

Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

- *Beta-blokkar og diazoxid*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.

- *Jónaskiptaresín*

Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resíneru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

- *D-vítamín og kalsíumsölt*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

- *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

- *Frumueyðandi lyf*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

- *Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar*

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).



- *Metyldopa*

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

- *Skuggaefni sem innihalda jod*

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jod. Leiðrétta skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

- *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)*

Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasitrio skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhrif á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasitrio hjá konum sem ráðgera að verða þunguðar.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauda. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipíns á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eitruverkanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fósturinn.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýsting á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýsting af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Rasitrio ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasitrio á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasitrio eins fljótt og hægt er.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólki. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólki. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Rasitrio meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Rasitrio skal nota eins litla skammta og hægt er.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasitrio.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni og 4 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasitrio.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, syfju, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið samsetning

Þær upplýsingar um öryggi Rasitrio sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasitrio og þekktum upplýsingum um öryggi virku efnanna hvers fyrir sig, aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs. Upplýsingar um öryggi Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasitrio eru lágþrýstingur og sundl. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins í Rasitrio fyrir sig (aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvert innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Rasitrio.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

## Upplýsingar um Rasitrio

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Tíðni bjúgs á útlimum af völdum Rasitrio í stuttri samanburðarrannsókn með tveimur virkum samanburðarlyfjum var 7,1% samanborið við 8,0% fyrir aliskiren/amlodipin, 4,1% fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 2,0% fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni allra aukaverkana sem hugsanlega tengjast lágþrýstingi í stuttri samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi var 4,9% fyrir Rasitrio á móti 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum (dual combination). Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðni 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

### Viðbótarupplýsingar um hvert virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasitrio, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

### *Aliskiren*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg, sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum alskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

<b>Ónæmiskerfi</b>	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi
<b>Hjarta</b>	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
<b>Æðar</b>	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	Tíðni ekki þekkt	Lifransjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
<b>Húð og undirhúð</b>	Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur, húðroði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	Algengar	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði

\*Einstök tilvik lifransjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

\*\*Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samburðar rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

*Rannsóknaniðurstöður:* Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Börn:* Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

#### Amlodipín

<b>Blóð og eitlar</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þar með talið kvíði), þunglyndi
Mjög sjaldgæfar	Ringlun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Svefntruflanir, höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
Sjaldgæfar	Skjálfti, breytingar á bragðskyni, yfirið, skert húðskyn, náladofi
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
<b>Eyru og völungarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hjartsláttarónot
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)

<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, nefbólga
Koma örsjaldan fyrir	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflun, breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur tannholds
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, upplitun húðar, ofsviti, kláði, útbrot, útþot (exanthema)
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, ljósnæmi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Proti á ökklum
Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakranþar, bakverkur
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Truflun á þvaglátum, næturþvaglát, tíðari þvaglát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastæklun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur, þreyta
Sjaldgæfar	Brjóstverkur, þöttleysi, verkur, lasleiki
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Þyngðaraukning, þyngdartap

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

#### *Hýdróklórtíazíð*

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Rasitrío. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun
Algengar	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Óþægindi í kyli, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drepri í húðþekju
Tíðni ekki þekkt	Regnbogarodapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar Rasitrio myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun samsetningar með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmun amlodipins geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipini.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkennum ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða magnað upp hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliða notkun með digítalis glúkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

### Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasitrio, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagnmagnum.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar hæbendingar fyrir notkun þess. Gjölf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar; ATC-flokkur C09XA54

Rasitrio sameinar þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök: aliskiren tilheyrir flokki sem hefur beina hömlun á renín, amlodipin tilheyrir flokki kalsíugangaloka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þegar lyfin eru notuð saman, hafa samanlögð áhrif af völdum hömlunar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, kalsíumganga-miðlaðrar æðavíkkunar og natríumklóríð seytingar, meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en samsvarandi samsetningar með tveimur lyfjum.

#### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkaði Rasitrio, einu sinni á sólarhring, marktækt bæði slagbils- og lagbilsþrýsting og hélst lækkunin allar 24 klukkustundirnar, sem liðu milli skammta. Meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif Rasitrio, samanborið við hverja samsetningu með tveimur lyfjum, sást á hverri klukkustund, þ.m.t. snemma á morgnana, samkvæmt 24 klst. mælingum með siriti (ambulatory blood pressure).

Rasitrio var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 1.181 sjúklingi þar sem 773 voru flokkaðir með í meðallagi mikinn háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu [msSBP] 160-180 mmHg) og 408 með verulegan háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu >180 mmHg) við grunnildi. Margir sjúklinganna þjáðust of offitu (49%) og meira en 14% af heildarþýðinu voru með sykursýki. Á fyrstu 4 vikum tvíblindrar meðferðar, fengu sjúklingar samsetningu með þremur lyfjum, aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 150/5/12,5 mg (N=308), eða samsetningu með tveimur lyfjum, aliskiren/hýdróklórtíazið 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/12,5 mg (N=295). Skammtar allra sjúklinga voru auknir smám saman eftir 4 vikur í 4 vikur í tvíblindri meðferð til viðbótar með aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 300/10/25 mg, aliskiren/hýdróklórtíazið 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/25 mg.

Í þessari rannsókn, sýndi Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg tölfræðilega marktæka lækkun á blóðþrýstingi (slagbils-/lagbilsþrýstingur) 37,9/20,6 mmHg frá grunnildi, samanborið við 31,4/18,0 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg) hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting. Hjá sjúklingum með verulegan háþrýsting (slagbilsþrýstingur  $\geq$ 180 mmHg) var lækkun blóðþrýstings frá grunnildi fyrir Rasitrio 49,5/22,5 mmHg, samanborið við 38,1/17,6 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg). Hjá undirhópi 588 sjúklinga, þar sem örfáir sjúklingar voru >65 ára og enn færri >75 ára olli samsetning aliskirens/amlodipins/hýdróklórtíaziðs (300/10/25 mg) 39,7/21,1 mmHg meðaltalslækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi frá grunnildi samanborið við 31,3/18,74 mmHg fyrir aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið (10/25 mg) (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem  $\geq$ 10 mmHg munur á slagbilsþrýstingi við upphaf eða lok rannsóknar). Áhrif Rasitrio komu fram allt að viku eftir að meðferð hófst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting voru óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli og sjúkdómum tengdum offitu (efnaskiptaheilkenni og sykursýki).

Rasitrio var tengt við marktæka minnkun á renínvirkni í plasma (-34%) frá grunnildi en samsetning með tveimur lyfjum, amlodipini og hýdróklórtíaziði jók renínvirkni í plasma (+170%). Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Í 28 til 54 vikna opinni rannsókn á öryggi, var verkun metin sem annar endapunktur og Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg lækkaði blóðþrýsting (slagbils-/lagbilsþrýsting) að meðaltali um 37,3/21,8 mmHg á 28 til 54 vikna meðferð. Verkun Rasitrio hélst yfir eins árs meðferð og voru engin merki um dvínun verkunar.

Í slembaðri, tvíblindri 36 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði, á öldruðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni/hýdróklórtíaziði 300/25 mg (slagbilsþrýstingur  $\geq 140$  mmHg), sást frekari klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi við endapunkt í viku 36 hjá sjúklingum sem fengu Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg (frá lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðallagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu sem nam 15,0/8,6 mmHg í viku 22 upp að lækkun sem nam 30,8/14,1 mmHg við endapunkt í viku 36).

Rasitrio hefur verið gefið meira en 1.155 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem er lokið, þ.m.t. 182 sjúklingum í eitt ár eða lengur. Meðferð með Rasitrio þoldist vel við skammta allt að 300 mg/10 mg/25 mg og var heildartíðni aukaverkana svipuð og fyrir samsvarandi samsetningu með tveimur lyfjum, fyrir utan lágþrýsting með einkennum. Tíðni aukaverkana sem hugsanlega tengdust lágþrýstingi í stuttum samanburðarrannsóknum var 4,9% fyrir Rasitrio samanborið við 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum. Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðnin 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni aukaverkana tengdist ekki kyni, aldri (fyrir utan lágþrýsting með einkennum), líkamsþyngdarstuðli, kynþætti eða þjóðerni. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar og skammvinnar. Mjög takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga  $>75$  ára og sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma. Vegna aukaverkana þurftu 3,6% sjúklinga sem fengu Rasitrio að hætta meðferð samanborið við 2,4% þeirra sem fengu aliskiren/amlodipin, 0,7% sem fengu aliskiren/hýdróklórtíazið og 2,7% sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazið.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir innösku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

#### *Háþrýstingur*

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og kynþætti. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angiotensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipín og betablokkann atenolól. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramipríli í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipríl 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipíni (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipríl, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipríl við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipríl en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipríl (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum 65 ára eða eldri og öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri (30%) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og haöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli vegna blóðþurrðar, komu ekki fram neinar breytingar á slegli (remodelling), metnar með lokarúmmáli slagbils í vinstri slegli, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu, til viðbótar við grunnmeðferð.

Samantekin tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og endurlífsgana eftir skyndidauða var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk lyfleysu. Hinsvegar var tíðni of mikils kalíums í blóði, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR  $< 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Niðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,11, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 1,00; 1,23; tvíhliða  $p=0,05$ ). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (37,9% samanborið við 30,2%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,0% samanborið við 12,1%), blóðkalíumhækkunar (38,9% samanborið við 28,8%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,7% samanborið við 16,2%) og heilaslags sem var útskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,6%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrjtt.

#### Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasitrio kemur í veg fyrir að kalsíumjónar komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í undægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings lútafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á  $dP/dt$  eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

### *Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun*

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

### *Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíaziða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kolesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Á meðal aukaendapunkta var tóni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærrí hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþrýsting er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurþotöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvágútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virknis í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasitrio hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu af aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði, náðist hámarksþéttni aliskirens innan 1-2 klst., amlodipins innan 8 klst. og hýdróklórtíaziðs innan 2-3 klst. Hraði og magn frásogs aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu er svipað og þegar lyfin eru tekin í sitthverju lagi.

Niðurstöður rannsóknar á áhrifum fæðu, þar sem 300/10/25 mg tafla með staðlaðri samsetningu var tekin inn með hefðbundinni, fituríkri máltíð, sýndu að fæða dró úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni og voru áhrifin svipuð eins og fyrir einlyfjameðferð með aliskireni. Fæða hafði engin áhrif lyfjahvörf amlodipins eða hýdróklórtíazíðs í töflunni með stöðluðu samsetningunni.

### Aliskiren

#### *Frásog*

Við frásog eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir  $C_{max}$  um 76% og  $AUC_{0-tau}$  um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### *Dreifing*

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### *Línulegt samband*

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Við jafnvægi er ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskimaðarleiðinni um lifur og gall.

#### *Börn*

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum (á aldrinum 6-17 ára) með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

### Amlodipin

#### *Frásog*

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

#### *Dreifing*

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

### *Línulegt samband*

Lyfjahlvörf amlodipíns eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

### Hýdróklórtíazíð

#### *Frásog*

Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt ( $T_{max}$  um 2 klst.).

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

#### *Dreifing*

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahlvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### *Línulegt samband*

Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

### Sérstakir sjúklingahópar

Rasitrío er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, til notkunar einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, óháð kyni, aldri, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazíð hlutans, má ekki nota Rasitrío handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta lifrarárfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahlvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á  $C_{max}$ ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf amlodipíns.

Eins og búast má við fyrir lyf sem skilst nánast eingöngu út um nýru þá hefur nýrnastarfsemi marktæk áhrif á lyfjahvörf hýdróklórtíaziðs. Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um altæka (systemic) útsetningu eftir notkun Rasitrio hjá öldruðum sjúklingum. Þegar það er gefið sér, er AUC fyrir aliskiren hjá öldruðum einstaklingum (>65 ára) 50% hærra en hjá ungum einstaklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Úthreinsun amlodipins hefur tilhneigingu til að minnka og þar með eykst AUC og helmingunartími útskilnaðar lengist hjá öldruðum sjúklingum. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri og ýtrustu varúðar hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða. Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdróklórtíaziðs hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn (yngri en 18 ára)*

Lyfjahvörf Rasitrio hafa ekki verið rannsökuð. Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólatíning. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglíngum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin

Forklínískar rannsóknir, á eiturefnafræðilegum áhrifum Rasitrio eins sér hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar rannsóknir hafa verið gerðar á hverju af virku efnunum fyrir sig.

Eiturverkanir samsetninganna aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin hafa verið vel skilgreindar í forklínískum rannsóknum. Báðar samsetningarnar þoldust yfirleitt vel hjá rottum. Niðurstöður 2 og 13 vikna rannsókna á eiturverkunum eftir inntöku eru í samræmi við niðurstöður úr rannsóknum á hverju efnanna fyrir sig.



### Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eítillæxlis í ristli og eitt tilfelli eítillkrabbameins í botnrístli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarks-skammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

### Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

#### *Eiturverkun á æxlun*

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur verið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### *Skert frjósemi*

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annari rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum samþarilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

### Hýdróklórtíazið

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíaziðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazið og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Hýdróklórtíazið hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi kven- og karldýra hjá músum og rottum í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir lyfinu, í fæðu, í skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, fyrir mökun og meðan á meðgöngu stóð. Þessir skammtar hýdróklórtíaziðs hjá músum og rottum samsvara 19 og 1,5 földum, tilgreint í sömu röð, hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar gera ráð fyrir 25 mg/sólarhring skammti til inntöku og 60 kg sjúklingi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Hýprómellósa  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
2 ár

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
2 ár

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
18 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur  
Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu  
Fjölpakkningar með stakskömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur  
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/730/025-036

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósrauð, sporöskjulaga, kúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „UIU“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rasitrio er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök, til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð, hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með samsetningu aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs, gefnum samtímis í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasitrio er ein tafla á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem fá aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið í sitthverri töflunni, sem gefnar eru samtímis á sama tíma sólarhringsins má skipta yfir á meðferð með stöðluðu samsetningunni í Rasitrio töflum, sem inniheldur sömu skammta af lyfjunum hverju fyrir sig.

Einungis skal nota stöðluðu samsetninguna þegar sýnt hefur verið fram á stöðuga verkun lyfjanna eftir að skammtar hafa verið stilltir, þegar þau eru tekin sitt í hverju lagi, en samtímis. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri*

Vísbendingar eru um aukna hættu á aukaverkunum tengdum lágþrýstingi hjá sjúklingum 65 ára eða eldri á meðferð með Rasitrio. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá þessum hópi sjúklunga er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklunga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### *Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri*

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri ætti að takmarkast við sjúklinga þar sem sýnt hefur verið fram á stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíazíði hverju fyrir sig en teknum samhlíða án þess að það hafi áhrif á öryggi, einkum með tilliti til lágþrýstings. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, tilgreint í sömu röð) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Rasitrio samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með versnandi lifrarsjúkdóm. Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipin hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasitrio hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi, með vatni. Rasitrio á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Rasitrio (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir öðrum dihydropyridínaleiðum, eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg, tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun, óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum og þrálát blóðkalíumlækkun.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhlíða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasitrio (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaslagi.

Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipini/hýdróklórtíazíði.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórtíazíði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

##### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirlíði, heilaslagi, blóðkalíumþækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð. Hafa skal náið eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum ef samhliða notkun er talin algerlega nauðsynleg.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipini/hýdróklórtíazíði. Sjúklingar, 65 ára og eldri, eru næmari fyrir aukaverkunum tengdum lágþrýstingi af völdum meðferðar með Rasitrio (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri

Mjög takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna Rasitrio hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

### Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Rasitrio er hafin:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðrétta skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasitrio hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Rasitrio eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazið þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíaziði stendur skal stöðva meðferð með Rasitrio þar til kalíumbéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Blóðkalíumlækkun getur komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem þá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíaziði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazið þvagræsilyf.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermiþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Mikil blóðkalsíumhækkun getur verið merki um falið kalkvakaóhóf. Hætta skal notkun tíaziða áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtils.

Engar sannanir liggja fyrir um að Rasitrio dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er vanalega mildur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

### Skert nýrnastarfsemi og ígræðsla nýra

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\geq 150 \mu\text{mól/l}$  eða  $1,70 \text{ mg/dl}$  hjá konum og  $\geq 177 \mu\text{mól/l}$  eða  $2,00 \text{ mg/dl}$  hjá körlum og/eða áætlaðan gaukulsíunarhraða (GFR)  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ), sögu um himnuskilun, nýrungaheilkenni eða nýrnaháþrýsting. Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ) eða þvagþurrð (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasitrio er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Engin reynsla er af notkun Rasitrio hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir nýrnaígræðslu, því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Rasitrio hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir.

### Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi 14, skal gæta varúðar þegar amlodipín er notað hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

### Áhrif á efnaskipti og innkjirtla

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkiyfija til inntöku meðan á meðferð með Rasitrio stendur. Ekki má nota Rasitrio samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Rasitrio þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermispéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.



### Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasitrio hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasitrio og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennum eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa læknum um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þroti í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Upplýsingar um milliverkanir Rasitrio

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sjúklinga með háþrýsting gaf ekki til kynna klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu við jafnvægi (AUC) og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð samanborið við samsvarandi meðferðir með tveimur lyfjum (dual therapies).

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíazíðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Rasitrio er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Rasitrio er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

### Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

*Frábendingar (sjá kafla 4.3)*

- *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar*

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur  $C_{max}$  fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og  $C_{max}$  5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

*Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)*

- *Greipaldinsafi*

Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Rasitrio.

*Gæta skal varúðar við samhliða notkun*

- *P-gp milliverkanir*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin, sem er hvati P-gp dró úr aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

- *Í meðallagi öflugur P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmaþéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsókir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnast af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

#### - *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

#### - *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2).

#### *Engar milliverkanir*

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlutfaransóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbíð-5-mononítrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

- Notkun aliskirens samhliða metformíni (↓28%), amlodípíni (↑29%) eða cimetíðíni (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á  $C_{max}$  eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatíni, jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, metformíns eða amlodípíns. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns og verapamíls.

#### - *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnunum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímana. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

#### - *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetíðín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunn), St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampín) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

#### - *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

### Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

#### Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

#### Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### Upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíazíðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíazíða:

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

- *Lítíum*

Tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazíð aukið líkurnar á lítúmeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíazíðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

- *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

- *Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)*

Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.

- *Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar*

Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.

- *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt*

Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

- *Lyf sem gætu valdið torsades de pointes*

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttarreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.

- *Lyf sem hafa áhrif á natríumbéttni í sermi*

Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

- *Beta-blokkar og diazoxid*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.

- *Jónaskiptaresín*

Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resíneru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

- *D-vítamín og kalsíumsölt*

Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

- *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.

- *Frumueyðandi lyf*

Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

- *Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar*

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

- *Metyldopa*

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

- *Skuggaefni sem innihalda jod*

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jod. Leiðrétta skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

- *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)*

Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasitrio skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhrif á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasitrio hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauda. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipíns á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eitruverkanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstur.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltafjafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Rasitrio ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasitrio á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasitrio eins fljótt og hægt er.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Rasitrio meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Rasitrio skal nota eins litla skammta og hægt er.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasitrio.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni og 4 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasitrio.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, syfju, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið samsetning

Þær upplýsingar um öryggi Rasitrio sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasitrio og þekktum upplýsingum um öryggi virku efnanna hvers fyrir sig, aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs. Upplýsingar um öryggi Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasitrio eru lágþrýstingur og sundl. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins í Rasitrio fyrir sig (aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvert innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Rasitrio.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.



## Upplýsingar um Rasitrio

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Tíðni bjúgs á útlimum af völdum Rasitrio í stuttri samanburðarrannsókn með tveimur virkum samanburðarlyfjum var 7,1% samanborið við 8,0% fyrir aliskiren/amlodipin, 4,1% fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið og 2,0% fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni allra aukaverkana sem hugsanlega tengjast lágþrýstingi í stuttri samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi var 4,9% fyrir Rasitrio á móti 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum (dual combination). Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðni 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

### Viðbótarupplýsingar um hvert virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasitrio, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

### *Aliskiren*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg, sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum aliskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

<b>Ónæmiskerfi</b>	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi
<b>Hjarta</b>	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
<b>Æðar</b>	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	Tíðni ekki þekkt	Lifransjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
<b>Húð og undirhúð</b>	Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur, húðroði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	Algengar	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði

\*Einstök tilvik lifransjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

\*\*Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samburðar rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

*Rannsóknaniðurstöður:* Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Börn:* Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokkar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

#### Amlodipín

<b>Blóð og eitlar</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þar með talið kvíði), þunglyndi
Mjög sjaldgæfar	Ringlun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Svefntruflanir, höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
Sjaldgæfar	Skjálfti, breytingar á bragðskyni, yfirið, skert húðskyn, náladofi
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hjartsláttarónot
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)

<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, nefbólga
Koma örsjaldan fyrir	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflun, breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur tannholds
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, uppliton húðar, ofsviti, kláði, útbrot, útþot (exanthema)
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, ljósnæmi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Proti á ökklum
Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakranþar, bakverkur
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Truflun á þvagliátum, næturþvagliát, tíðari þvagliát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastæklun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur, þreyta
Sjaldgæfar	Brjóstverkur, þöttleysi, verkur, lasleiki
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Þyngdaráukning, þyngdartap

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

#### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Rasitrio. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun
Algengar	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drepri í húðþekju
Tíðni ekki þekkt	Regnbogarodapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Aukning kólesteróls og þriglýseríða
Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar Rasitrio myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun samsetningar með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmun amlodipins geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipini.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkennum ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða magnað upp hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliða notkun með digítalis glúkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

### Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasitrio, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagnmagnum.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar hæbendingar fyrir notkun þess. Gjölf kalsíumglúkonats í bláæð gæti komið að gagni til að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar; ATC-flokkur C09XA54

Rasitrio sameinar þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök: aliskiren tilheyrir flokki sem hefur beina hömlun á renín, amlodipin tilheyrir flokki kalsíugangaloka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þegar lyfin eru notuð saman, hafa samanlögð áhrif af völdum hömlunar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, kalsíumganga-miðlaðrar æðavíkkunar og natríumklóríð seytingar, meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en samsvarandi samsetningar með tveimur lyfjum.

#### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkaði Rasitrio, einu sinni á sólarhring, marktækt bæði slagbils- og lagbilsþrýsting og hélst lækkunin allar 24 klukkustundirnar, sem liðu milli skammta. Meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif Rasitrio, samanborið við hverja samsetningu með tveimur lyfjum, sást á hverri klukkustund, þ.m.t. snemma á morgnana, samkvæmt 24 klst. mælingum með siriti (ambulatory blood pressure).

Rasitrio var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 1.181 sjúklingi þar sem 773 voru flokkaðir með í meðallagi mikinn háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu [msSBP] 160-180 mmHg) og 408 með verulegan háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu >180 mmHg) við grunnildi. Margir sjúklinganna þjáðust of offitu (49%) og meira en 14% af heildarþýðinu voru með sykursýki. Á fyrstu 4 vikum tvíblindrar meðferðar, fengu sjúklingar samsetningu með þremur lyfjum, aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 150/5/12,5 mg (N=308), eða samsetningu með tveimur lyfjum, aliskiren/hýdróklórtíazið 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/12,5 mg (N=295). Skammtar allra sjúklinga voru auknir smám saman eftir 4 vikur í 4 vikur í tvíblindri meðferð til viðbótar með aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 300/10/25 mg, aliskiren/hýdróklórtíazið 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/25 mg.

Í þessari rannsókn, sýndi Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg tölfræðilega marktæka lækkun á blóðþrýstingi (slagbils-/lagbilsþrýstingur) 37,9/20,6 mmHg frá grunnildi, samanborið við 31,4/18,0 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg) hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting. Hjá sjúklingum með verulegan háþrýsting (slagbilsþrýstingur  $\geq$ 180 mmHg) var lækkun blóðþrýstings frá grunnildi fyrir Rasitrio 49,5/22,5 mmHg, samanborið við 38,1/17,6 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg). Hjá undirhópi 588 sjúklinga, þar sem örfáir sjúklingar voru >65 ára og enn færri >75 ára olli samsetning aliskirens/amlodipins/hýdróklórtíaziðs (300/10/25 mg) 39,7/21,1 mmHg meðaltalslækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi frá grunnildi samanborið við 31,3/18,74 mmHg fyrir aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið (10/25 mg) (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem  $\geq$ 10 mmHg munur á slagbilsþrýstingi við upphaf eða lok rannsóknar). Áhrif Rasitrio komu fram allt að viku eftir að meðferð hófst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting voru óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli og sjúkdómum tengdum offitu (efnaskiptaheilkenni og sykursýki).

Rasitrio var tengt við marktæka minnkun á renínvirkni í plasma (-34%) frá grunnildi en samsetning með tveimur lyfjum, amlodipini og hýdróklórtíaziði jók renínvirkni í plasma (+170%). Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Í 28 til 54 vikna opinni rannsókn á öryggi, var verkun metin sem annar endapunktur og Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg lækkaði blóðþrýsting (slagbils-/lagbilsþrýsting) að meðaltali um 37,3/21,8 mmHg á 28 til 54 vikna meðferð. Verkun Rasitrio hélst yfir eins árs meðferð og voru engin merki um dvínun verkunar.

Í slembaðri, tvíblindri 36 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði, á öldruðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni/hýdróklórtíaziði 300/25 mg (slagbilsþrýstingur  $\geq 140$  mmHg), sást frekari klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi við endapunkt í viku 36 hjá sjúklingum sem fengu Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg (frá lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðallagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu sem nam 15,0/8,6 mmHg í viku 22 upp að lækkun sem nam 30,8/14,1 mmHg við endapunkt í viku 36).

Rasitrio hefur verið gefið meira en 1.155 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem er lokið, þ.m.t. 182 sjúklingum í eitt ár eða lengur. Meðferð með Rasitrio þoldist vel við skammta allt að 300 mg/10 mg/25 mg og var heildartíðni aukaverkana svipuð og fyrir samsvarandi samsetningu með tveimur lyfjum, fyrir utan lágþrýsting með einkennum. Tíðni aukaverkana sem hugsanlega tengdust lágþrýstingi í stuttum samanburðarrannsóknum var 4,9% fyrir Rasitrio samanborið við 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum. Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðnin 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni aukaverkana tengdist ekki kyni, aldri (fyrir utan lágþrýsting með einkennum), líkamsþyngdarstuðli, kynþætti eða þjóðerni. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar og skammvinnar. Mjög takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga  $>75$  ára og sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma. Vegna aukaverkana þurftu 3,6% sjúklinga sem fengu Rasitrio að hætta meðferð samanborið við 2,4% þeirra sem fengu aliskiren/amlodipin, 0,7% sem fengu aliskiren/hýdróklórtíazið og 2,7% sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazið.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir innösku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angíótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angíótensínógens í angíótensín I og draga úr þéttni angíótensíns I og angíótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angíótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plásma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plásma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plásma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

#### *Háþrýstingur*

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og kynþætti. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angíótensín viðtaka-blokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.



Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipín og betablokkann atenolól. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramipríli í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipríl 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipíni (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipríl, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipríl við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipríl en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipríl (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum 65 ára eða eldri og öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri (30%) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og haöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli vegna blóðþurrðar, komu ekki fram neinar breytingar á slegli (remodelling), metnar með lokarúmmáli slagbils í vinstri slegli, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu, til viðbótar við grunnmeðferð.

Samantekin tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og endurlífsgana eftir skyndidauða var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk lyfleysu. Hinsvegar var tíðni of mikils kalíums í blóði, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR  $< 60$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Niðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,11, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 1,00; 1,23; tvíhliða  $p=0,05$ ). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanbórið við þá sem fengu lyfleysu (37,9% samanbórið við 30,2%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,0% samanbórið við 12,1%), blóðkalíumhækkunar (38,9% samanbórið við 28,8%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,7% samanbórið við 16,2%) og heilaslags sem var útskurðað sem endapunktur (3,4% samanbórið við 2,6%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrjúms.

#### Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasitrio kemur í veg fyrir að kalsíumjónar komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í undægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings lútafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á  $dP/dt$  eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

### *Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun*

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

### *Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíaziða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kolesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Á meðal aukaendapunkta var tóni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærrí hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþrýsting er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurþotöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvágútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virknisreníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasitrio hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu af aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði, náðist hámarksþéttni aliskirens innan 1-2 klst., amlodipins innan 8 klst. og hýdróklórtíaziðs innan 2-3 klst. Hraði og magn frásogs aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu er svipað og þegar lyfin eru tekin í sitthverju lagi.

Niðurstöður rannsóknar á áhrifum fæðu, þar sem 300/10/25 mg tafla með staðlaðri samsetningu var tekin inn með hefðbundinni, fituríkri máltíð, sýndu að fæða dró úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni og voru áhrifin svipuð eins og fyrir einlyfjameðferð með aliskireni. Fæða hafði engin áhrif lyfjahvörf amlodipins eða hýdróklórtíaziðs í töflunni með stöðluðu samsetningunni.

### Aliskiren

#### *Frásog*

Við frásog eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir  $C_{max}$  um 76% og AUC<sub>0-tau</sub> um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### *Dreifing*

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### *Línulegt samband*

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskiptiáðarleiðinni um lifur og gall.

#### *Börn*

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum (á aldrinum 6-17 ára) með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

### Amlodipin

#### *Frásog*

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

#### *Dreifing*

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

### *Línulegt samband*

Lyfjahvörf amlodipíns eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

### Hýdróklórtíazíð

#### *Frásog*

Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt ( $T_{max}$  um 2 klst.).

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

#### *Dreifing*

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### *Línulegt samband*

Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

### Sérstakir sjúklingahópar

Rasitrio er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, til notkunar einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, óháð kyni, aldri, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazíð hlutans, má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta lifrarstarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á  $C_{max}$ ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipíns.

Eins og búast má við fyrir lyf sem skilst nánast eingöngu út um nýru þá hefur nýrnastarfsemi marktæk áhrif á lyfjahlvörf hýdróklórtíaziðs. Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um altæka (systemic) útsetningu eftir notkun Rasitrio hjá öldruðum sjúklingum. Þegar það er gefið sér, er AUC fyrir aliskiren hjá öldruðum einstaklingum (>65 ára) 50% hærra en hjá ungum einstaklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Úthreinsun amlodipins hefur tilhneigingu til að minnka og þar með eykst AUC og helmingunartími útskilnaðar lengist hjá öldruðum sjúklingum. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri og ýtrustu varúðar hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða. Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdróklórtíaziðs hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn (yngri en 18 ára)*

Lyfjahlvörf Rasitrio hafa ekki verið rannsökuð. Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahlvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólahring. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglíngum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin

Forklínískar rannsóknir, á eiturefnafræðilegum áhrifum Rasitrio eins sér hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar rannsóknir hafa verið gerðar á hverju af virku efnunum fyrir sig.

Eiturverkanir samsetninganna aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin hafa verið vel skilgreindar í forklínískum rannsóknum. Báðar samsetningarnar þoldust yfirleitt vel hjá rottum. Niðurstöður 2 og 13 vikna rannsókna á eiturverkunum eftir inntöku eru í samræmi við niðurstöður úr rannsóknum á hverju efnanna fyrir sig.

### Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnrístli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

### Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

#### *Eiturverkun á æxlun*

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur verið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### *Skert frjósemi*

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annari rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum samþarilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

### Hýdróklórtíazið

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíaziðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazið og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Hýdróklórtíazið hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi kven- og karldýra hjá músum og rottum í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir lyfinu, í fæðu, í skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, fyrir mökun og meðan á meðgöngu stóð. Þessir skammtar hýdróklórtíaziðs hjá músum og rottum samsvara 19 og 1,5 földum, tilgreint í sömu röð, hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar gera ráð fyrir 25 mg/sólarhring skammti til inntöku og 60 kg sjúklingi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Hýprómellósa  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
2 ár

PVC/PCTFE (polycloortrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
2 ár

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
18 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur  
Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu  
Fjölpakkningar með stakskömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur  
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/730/037-048

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem besylat) og 25 mg hýdróklórtíazíð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla.

Brún, sporöskjulaga, kúpt filmhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „VIV“ grafið á öra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rasitrio er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök, til að koma í staðinn fyrir fyrri meðferð, hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með samsetningu aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíazíðs, gefnum samtímis í sömu skömmtum og eru í samsetningunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasitrio er ein tafla á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem fá aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð í sitthverri töflunni, sem gefnar eru samtímis á sama tíma sólarhringsins má skipta yfir á meðferð með stöðluðu samsetningunni í Rasitrio töflum, sem inniheldur sömu skammta af lyfjunum hverju fyrir sig.

Einungis skal nota stöðluðu samsetninguna þegar sýnt hefur verið fram á stöðuga verkun lyfjanna eftir að skammtar hafa verið stilltir, þegar þau eru tekin sitt í hverju lagi, en samtímis. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri*

Vísbendingar eru um aukna hættu á aukaverkunum tengdum lágþrýstingi hjá sjúklingum 65 ára eða eldri á meðferð með Rasitrio. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá þessum hópi sjúklinga er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingsslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

### *Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri*

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Notkun Rasitrío hjá sjúklingum 75 ára og eldri ætti að takmarkast við sjúklinga þar sem sýnt hefur verið fram á stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni, amlodipíni og hýdróklórtíazíði hverju fyrir sig en teknum samhlíða án þess að það hafi áhrif á öryggi, einkum með tilliti til lágþrýstings. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 59-30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, tilgreint í sömu röð) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Rasitrío handa sjúklingum með þvagþurrð og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota Rasitrío samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrío handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Rasitrío er notað hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með versnandi lifrarsjúkdóm. Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipín hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasitrío hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi, með vatni. Rasitrío á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Rasitrío (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir öðrum dihydropyridínaleiðum, eða öðrum efnum sem eru súlfónamíðafleiður.
- Saga um ofsabjúg, tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Þvagþurrð.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).
- Blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun, óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum og þrálát blóðkalíumlækkun.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota aliskiren samhlíða ciclosporíni og itraconazolí, sem eru tveir mjög öflugir P-glýkópróteín (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota aliskiren samhlíða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasitrio (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepum eða heilaslagi.

Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði.

Ofnæmisviðbrögð við hýdróklórtíaziði geta komið fram hjá sjúklingum, en eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

##### Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

##### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá lágþrýstingi, yfirlíði, heilaslagi, blóðkalíumþækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins með því að gefa samhliða aliskiren og ACE hemil eða angiótensín II viðtakablokka er því ekki ráðlögð. Hafa skal náið eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum ef samhliða notkun er talin algerlega nauðsynleg.

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

##### Aldraðir sjúklingar, 65 ára og eldri

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Lágþrýstingur með einkennum kom oftast fyrir hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasitrio en hjá sjúklingum sem fengu tveggja þátta samsetningar með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíaziði eða amlodipini/hýdróklórtíaziði. Sjúklingar, 65 ára og eldri, eru næmari fyrir aukaverkunum tengdum lágþrýstingi af völdum meðferðar með Rasitrio (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Aldraðir sjúklingar, 75 ára og eldri

Mjög takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi liggja fyrir um notkun Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ráðlagt er að gæta ýtrustu varúðar, þar með talið að hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna Rasitrio hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

### Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Rasitrio er hafin:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðrétta skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasitrio hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Einungis skal hefja meðferð með Rasitrio eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazið þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíaziði stendur skal stöðva meðferð með Rasitrio þar til kalíumbéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Blóðkalíumlækkun getur komið fram við notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða. Hætta á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftug þvaglát, sjúklingum sem taka inn ófullnægjandi magn salta og sjúklingum sem þá samhliða meðferð með barksterum eða nýrnahettubarkarörvandi hormón (ACTH) (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Á hinn bóginn hefur aukning kalíums í sermi sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.5 og 4.8).

Tíazið þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíaziði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazið þvagræsilyf.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermiþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Mikil blóðkalsíumhækkun getur verið merki um falið kalkvakaóhóf. Hætta skal notkun tíaziða áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtils.

Engar sannanir liggja fyrir um að Rasitrio dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er vanalega mildur og þarfnast yfirleitt ekki meðferðar.

### Skert nýrnastarfsemi og ígræðsla nýra

Tíazið þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Rasitrio er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi, þar með talið kalíums, kreatíníns og þvagsýru. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\geq 150$   $\mu\text{mól/l}$  eða 1,70 mg/dl hjá konum og  $\geq 177$   $\mu\text{mól/l}$  eða 2,00 mg/dl hjá körlum og/eða áætlaðan gaukulsíunarhraða (GFR)  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), sögu um himnuskilun, nýrungaheilkenni eða nýrnaháþrýsting. Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) eða þvagþurrð (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasitrio er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Ekki má nota aliskiren samhliða ACE hemlum eða angiótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Engin reynsla er af notkun Rasitrio hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir nýrnaígræðslu, því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Rasitrio hjá sjúklingum með háþrýsting og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Rasitrio hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir.

### Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar þegar amlodipín er notað hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

### Áhrif á efnaskipti og innkjirtla

Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkiyfija til inntöku meðan á meðferð með Rasitrio stendur. Ekki má nota Rasitrio samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki (sjá kafla 4.3).

Vegna hýdróklórtíaziðhlutans, má ekki nota Rasitrio þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar (sjá kafla 4.3). Hýdróklórtíazið getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazið draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Rasitrio og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar, hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Rasitrio ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermispéttni kalsíums meðan á meðferð með tíaziðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíaziðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

### Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasitrio hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

### Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskireni er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasitrio og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennum eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa læknum um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þroti í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Rasitrio stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða innan nokkurra vikna frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps. Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíaziðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Upplýsingar um milliverkanir Rasitrio

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sjúklinga með háþrýsting gaf ekki til kynna klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu við jafnvægi (AUC) og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazíð samborið við samsvarandi meðferðir með tveimur lyfjum (dual therapies).

*Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi:* Kalíumsparandi áhrif aliskirens draga úr kalíumlosandi áhrifum hýdróklórtíazíðs. Hins vegar er búist við að önnur lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salicylsýra og afleiður) auki þessi áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi. Hins vegar getur samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppþótar, saltauppþótar sem inniheldur kalíum, heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Lyf sem eru viðkvæm fyrir kalíumþéttni í sermi:* Mælt er með reglubundnu eftirliti með þéttni kalíums í sermi þegar Rasitrio er gefið með lyfjum sem raskanir á þéttni kalíums í sermi hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum).

*Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID):* Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Bólgueyðandi gigtarlyf geta einnig dregið úr þvagræsandi og blóðþrýstingslækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) geta aliskiren og hýdróklórtíazíð, notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar Rasitrio er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

### Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

*Frábendingar (sjá kafla 4.3)*

- *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Öflugir P-glykóprótein (P-gp) hemlar*

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur  $C_{max}$  fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og  $C_{max}$  5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).



*Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)*

- *Greipaldinsafi*

Neysla greipaldinsafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á  $C_{max}$  fyrir aliskiren. Samhliða notkun með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar greipaldinsafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta greipaldinsafa með Rasitrio.

*Gæta skal varúðar við samhliða notkun*

- *P-gp milliverkanir*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Rifampicin, sem er hvati P-gp dró úr aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutningskerfinu.

- *Í meðallagi öflugur P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búist er við að breyting á plasmaþéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsókir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnast af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

#### - *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

#### - *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2).

#### *Engar milliverkanir*

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahlutfaransóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbíð-5-mononítrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

- Notkun aliskirens samhliða metformíni (↓28%), amlodípíni (↑29%) eða cimetíðíni (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á  $C_{max}$  eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatíni, jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, metformíns eða amlodípíns. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns og verapamíls.

#### - *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnunum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

#### - *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxín, amlodípín eða cimetíðín hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatíni (80 mg), jókst AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunn), St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampícín) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

#### - *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við greipaldinsafa).

### Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

#### Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

#### Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### Upplýsingar um milliverkanir hýdróklórtíazíðs

Milliverkanir geta komið fram þegar eftirtalin lyf eru gefin samhliða þvagræsilyfjum af flokki tíazíða:

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

- *Lítíum*

Tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru, því getur hýdróklórtíazíð aukið líkurnar á lítúmeitrun. Samhliða notkun lítíums og hýdróklórtíazíðs er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt reynist að nota þessi lyf samhliða er ráðlagt að viðhafa náð eftirlit með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferðinni stendur.

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.

- *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

- *Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)*  
Tíazið geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíaziðs.
- *Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar*  
Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða.
- *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt*  
Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
- *Lyf sem gætu valdið torsades de pointes*  
Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið torsades de pointes, sérstaklega lyf við hjartsláttarreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
- *Lyf sem hafa áhrif á natríumbéttni í sermi*  
Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
- *Beta-blokkar og diazoxid*  
Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.
- *Jónaskiptaresín*  
Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resíneru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
- *D-vítamín og kalsíumsölt*  
Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.
- *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*  
Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun vöðvaslakandi lyfja, svo sem curareafleiðna.
- *Frumueyðandi lyf*  
Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
- *Digoxín og aðrir digitalisglýkósíðar*  
Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

- *Metyldopa*

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublódleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.

- *Skuggaefni sem innihalda jod*

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jod. Leiðrétta skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

- *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)*

Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasitrio skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhrif á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasitrio hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauda. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterón kerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipíns á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eitruverkanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstur.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíaziði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarrannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og of litlu gegnumflæði blóðs um fylgju (placental hypoperfusion), án þess að hafa gagnleg áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki á að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota neina aðra meðferð.

Rasitrio ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasitrio á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasitrio eins fljótt og hægt er.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíaziðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun.

Ekki er mælt með að nota Rasitrio meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Rasitrio skal nota eins litla skammta og hægt er.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasitrio.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni og 4 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasitrio.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, syfju, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið samsetning

Þær upplýsingar um öryggi Rasitrio sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasitrio og þekktum upplýsingum um öryggi virku efnanna hvers fyrir sig, aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs. Upplýsingar um öryggi Rasitrio hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasitrio eru lágþrýstingur og sundl. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins í Rasitrio fyrir sig (aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið) og tilgreindar eru í viðkomandi málsgreinum um hvert innihaldsefnið fyrir sig gætu einnig komið fram við meðferð með Rasitrio.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

## Upplýsingar um Rasitrio

<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Tíðni bjúgs á útlimum af völdum Rasitrio í stuttri samanburðarrannsókn með tveimur virkum samanburðarlyfjum var 7,1% samanborið við 8,0% fyrir aliskiren/amlodipin, 4,1% fyrir amlodipin/hýdróklórtíazíð og 2,0% fyrir aliskiren/hýdróklórtíazíð samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni allra aukaverkana sem hugsanlega tengjast lágþrýstingi í stuttri samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi var 4,9% fyrir Rasitrio á móti 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum (dual combination). Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðni 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

### Viðbótarupplýsingar um hvert virka innihaldsefnið fyrir sig

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvers virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasitrio, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

### *Aliskiren*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg, sem geta komið fram í mjög sjaldgæfum tilvikum (innan við 1 tilvik hjá hverjum 1.000 sjúklingum). Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanir sem þekktar eru af völdum alskirens eru tilgreindar í töflunni hér á eftir samkvæmt sömu venju og lýst er að ofan fyrir stöðluðu samsetninguna.

<b>Ónæmiskerfi</b>	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi
<b>Hjarta</b>	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, bjúgur á útlimum
<b>Æðar</b>	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Sjaldgæfar	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Niðurgangur
<b>Lifur og gall</b>	Tíðni ekki þekkt	Lifransjúkdómar*, gula, lifrabólga, lifrabilun**
<b>Húð og undirhúð</b>	Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, áhrif á slímhúð í munni, útbrot, kláði, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur, húðroði
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	Algengar	Liðverkir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma
	Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni, lækkun á hematókrít, aukið magn kreatíníns í blóði

\*Einstök tilvik lifransjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

\*\*Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samburðar rannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðaofnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmiseinkenna/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).



Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

*Rannsóknaniðurstöður:* Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

*Hemóglóbín og hematókrít:* Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

*Kalíum í sermi:* Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi. Ekki má nota aliskiren samhliða angiótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

*Börn:* Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

#### Amlodipín

<b>Blóð og eitlar</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð, blóðflagnafeð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þar með talið kvíði), þunglyndi
Mjög sjaldgæfar	Ringlun
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Svefntruflanir, höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
Sjaldgæfar	Skjálfti, breytingar á bragðskyni, yfirið, skert húðskyn, náladofi
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Hjarta</b>	
Algengar	Hjartsláttarónot
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)

<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, nefbólga
Koma örsjaldan fyrir	Hósti
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflun, breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur tannholds
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, upplitun húðar, ofsviti, kláði, útbrot, útþot (exanthema)
Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur, ljósnæmi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Proti á ökklum
Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, vöðvakranþar, bakverkur
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Truflun á þvaglátum, næturþvaglát, tíðari þvaglát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastæklum hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur, þreyta
Sjaldgæfar	Brjóstverkur, þöttleysi, verkur, lasleiki
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Þyngdaráukning, þyngdartap

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

#### Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en þeim sem eru í Rasitrio. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með tíazið þvagræsilyfjum einum sér, þar með talið hýdróklórtíaziði:

<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura
Koma örsjaldan fyrir	Kyrningaleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi, hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun
Algengar	Þvagsýruhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun, versnun sykkurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sundl, höfuðverkur, dofi/náladofi
<b>Augu</b>	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Bráð þrönghornsgláka
<b>Hjarta</b>	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
<b>Æðar</b>	
Algengar	Réttstöðulágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Andnauð (þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Óþægindi í kyð, hægðatregða, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur, gula
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og annars konar útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemisviðbrögð
Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð, æðabólga með drepri og drepri í húðþekju
Tíðni ekki þekkt	Regnbogarodapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi, hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Aukning kólesteróls og þrigglýseríða
Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar Rasitrio myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun samsetningar með aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmun amlodipins geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipini.

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkennum ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða magnað upp hjartsláttartruflanir í tengslum við samhliða notkun með digítalis glúkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

### Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasitrio, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagnmagnum.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþapani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar hæbendingar fyrir notkun þess. Gjölf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni til að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar; ATC-flokkur C09XA54

Rasitrio sameinar þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök: aliskiren tilheyrir flokki sem hefur beina hömlun á renín, amlodipin tilheyrir flokki kalsíugangaloka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þegar lyfin eru notuð saman, hafa samanlögð áhrif af völdum hömlunar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, kalsíumganga-miðlaðrar æðavíkkunar og natríumklóríð seytingar, meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en samsvarandi samsetningar með tveimur lyfjum.

#### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkaði Rasitrio, einu sinni á sólarhring, marktækt bæði slagbils- og lagbilsþrýsting og hélst lækkunin allar 24 klukkustundirnar, sem liðu milli skammta. Meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif Rasitrio, samanborið við hverja samsetningu með tveimur lyfjum, sást á hverri klukkustund, þ.m.t. snemma á morgnana, samkvæmt 24 klst. mælingum með siriti (ambulatory blood pressure).

Rasitrio var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá 1.181 sjúklingi þar sem 773 voru flokkaðir með í meðallagi mikinn háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu [msSBP] 160-180 mmHg) og 408 með verulegan háþrýsting (meðalslagbilsþrýsting í sitjandi stöðu >180 mmHg) við grunnildi. Margir sjúklinganna þjáðust of offitu (49%) og meira en 14% af heildarþýðinu voru með sykursýki. Á fyrstu 4 vikum tvíblindrar meðferðar, fengu sjúklingar samsetningu með þremur lyfjum, aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 150/5/12,5 mg (N=308), eða samsetningu með tveimur lyfjum, aliskiren/hýdróklórtíazið 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/12,5 mg (N=295). Skammtar allra sjúklinga voru auknir smám saman eftir 4 vikur í 4 vikur í tvíblindri meðferð til viðbótar með aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið 300/10/25 mg, aliskiren/hýdróklórtíazið 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/hýdróklórtíazið 10/25 mg.

Í þessari rannsókn, sýndi Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg tölfræðilega marktæka lækkun á blóðþrýstingi (slagbils-/lagbilsþrýstingur) 37,9/20,6 mmHg frá grunnildi, samanborið við 31,4/18,0 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg) hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting. Hjá sjúklingum með verulegan háþrýsting (slagbilsþrýstingur  $\geq$ 180 mmHg) var lækkun blóðþrýstings frá grunnildi fyrir Rasitrio 49,5/22,5 mmHg, samanborið við 38,1/17,6 mmHg með samsetningu aliskirens/amlodipins (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg með aliskireni/hýdróklórtíaziði (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg með amlodipini/hýdróklórtíaziði (10/25 mg). Hjá undirhópi 588 sjúklinga, þar sem örfáir sjúklingar voru >65 ára og enn færri >75 ára olli samsetning aliskirens/amlodipins/hýdróklórtíaziðs (300/10/25 mg) 39,7/21,1 mmHg meðaltalslækkun á slagbils-/lagbilsþrýstingi frá grunnildi samanborið við 31,3/18,74 mmHg fyrir aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg fyrir aliskiren/hýdróklórtíazið (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg fyrir amlodipin/hýdróklórtíazið (10/25 mg) (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem  $\geq$ 10 mmHg munur á slagbilsþrýstingi við upphaf eða lok rannsóknar). Áhrif Rasitrio komu fram allt að viku eftir að meðferð hófst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum með í meðallagi mikinn til verulegan háþrýsting voru óháð aldri, kyni, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli og sjúkdómum tengdum offitu (efnaskiptaheilkenni og sykursýki).

Rasitrio var tengt við marktæka minnkun á renínvirkni í plasma (-34%) frá grunnildi en samsetning með tveimur lyfjum, amlodipini og hýdróklórtíaziði jók renínvirkni í plasma (+170%). Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Í 28 til 54 vikna opinni rannsókn á öryggi, var verkun metin sem annar endapunktur og Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg lækkaði blóðþrýsting (slagbils-/lagbilsþrýsting) að meðaltali um 37,3/21,8 mmHg á 28 til 54 vikna meðferð. Verkun Rasitrio hélst yfir eins árs meðferð og voru engin merki um dvínun verkunar.

Í slembaðri, tvíblindri 36 vikna samanburðarrannsókn með virkum samanburði, á öldruðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni/hýdróklórtíaziði 300/25 mg (slagbilsþrýstingur  $\geq 140$  mmHg), sást frekari klínískt marktæk lækkun á blóðþrýstingi við endapunkt í viku 36 hjá sjúklingum sem fengu Rasitrio í skammtinum 300/10/25 mg (frá lækkun á meðalslagbilsþrýstingi/meðallagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu sem nam 15,0/8,6 mmHg í viku 22 upp að lækkun sem nam 30,8/14,1 mmHg við endapunkt í viku 36).

Rasitrio hefur verið gefið meira en 1.155 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem er lokið, þ.m.t. 182 sjúklingum í eitt ár eða lengur. Meðferð með Rasitrio þoldist vel við skammta allt að 300 mg/10 mg/25 mg og var heildartíðni aukaverkana svipuð og fyrir samsvarandi samsetningu með tveimur lyfjum, fyrir utan lágþrýsting með einkennum. Tíðni aukaverkana sem hugsanlega tengdust lágþrýstingi í stuttum samanburðarrannsóknum var 4,9% fyrir Rasitrio samanborið við 3,7% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum. Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára var tíðnin 10,2% fyrir Rasitrio á móti 5,4% fyrir samsetningar með tveimur lyfjum.

Tíðni aukaverkana tengdist ekki kyni, aldri (fyrir utan lágþrýsting með einkennum), líkamsþyngdarstuðli, kynþætti eða þjóðerni. Aukaverkanir voru yfirflótt vægar og skammvinnar. Mjög takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga  $>75$  ára og sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma. Vegna aukaverkana þurftu 3,6% sjúklinga sem fengu Rasitrio að hætta meðferð samanborið við 2,4% þeirra sem fengu aliskiren/amlodipin, 0,7% sem fengu aliskiren/hýdróklórtíazið og 2,7% sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazið.

#### Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir innöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angíótensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angíótensínógens í angíótensín I og draga úr þéttni angíótensíns I og angíótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angíótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plásma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plásma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plásma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

#### *Háþrýstingur*

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og kynþætti. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angíótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð, kalsíumgangalokann amlodipín og betablokkann atenolól. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramipríli í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi ( $\geq 65$  ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipríl 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótar meðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipíni (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipríl, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipríl við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipríl en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipríl (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum 65 ára eða eldri og öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri (30%) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og haöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klíniskum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli vegna blóðþurrðar, komu ekki fram neinar breytingar á slegli (remodelling), metnar með lokarúmmáli slagbils í vinstri slegli, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu, til viðbótar við grunnmeðferð.

Samantekin tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, endurtekinnna hjartaáfalla, heilaslags og endurlífsgana eftir skyndidauða var svipuð hjá hópnum sem fékk aliskiren og hópnum sem fékk lyfleysu. Hinsvegar var tíðni of mikils kalíums í blóði, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR <60 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Niðurstöður úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,11, lyfleysu í hag (95% öryggismörk: 1,00; 1,23; tvíhliða  $p=0,05$ ). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (37,9% samanborið við 30,2%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,0% samanborið við 12,1%), blóðkalíumhækkunar (38,9% samanborið við 28,8%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,7% samanborið við 16,2%) og heilaslags sem var útskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,6%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrjttun.

#### Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasitrio kemur í veg fyrir að kalsíumjónar komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í undægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings lútafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á  $dP/dt$  eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.



### *Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun*

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

### *Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíaziða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kolesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Á meðal aukaendapunkta var tóni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærrí hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að háþrýsting er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurþotöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagútskilnaði sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virknisreníns í plasma, seytingar aldosterons og kalíumtaps í þvagi, sem og með minnkun á kalíum í sermi.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasitrio hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Samsetning með aliskireni/amlodipini/hýdróklórtíaziði

Eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu af aliskireni, amlodipini og hýdróklórtíaziði, náðist hámarksþéttni aliskirens innan 1-2 klst., amlodipins innan 8 klst. og hýdróklórtíaziðs innan 2-3 klst. Hraði og magn frásogs aliskirens, amlodipins og hýdróklórtíaziðs eftir inntöku töflu með staðlaðri samsetningu er svipað og þegar lyfin eru tekin í sitt hverju lagi.

Niðurstöður rannsóknar á áhrifum fæðu, þar sem 300/10/25 mg tafla með staðlaðri samsetningu var tekin inn með hefðbundinni, fituríkri máltíð, sýndu að fæða dró úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni og voru áhrifin svipuð eins og fyrir einlyfjameðferð með aliskireni. Fæða hafði engin áhrif lyfjahvörf amlodipins eða hýdróklórtíaziðs í töflunni með stöðluðu samsetningunni.

### Aliskiren

#### *Frásog*

Við frásog eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka  $C_{max}$  um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir  $C_{max}$  um 76% og AUC<sub>0-tau</sub> um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

#### *Dreifing*

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leyti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

#### *Línulegt samband*

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskiptiáðarleiðinni um lifur og gall.

#### *Börn*

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum (á aldrinum 6-17 ára) með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

### Amlodipin

#### *Frásog*

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

#### *Dreifing*

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

### *Línulegt samband*

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

### Hýdróklórtíazið

#### *Frásog*

Frásog hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt ( $T_{max}$  um 2 klst.).

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

#### *Dreifing*

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Umbrot og brotthvarf*

Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi. Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### *Línulegt samband*

Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

### Sérstakir sjúklingahópar

Rasitrio er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, til notkunar einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, óháð kyni, aldri, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazið hlutans, má ekki nota Rasitrio handa sjúklingum með þvagþurrð eða verulega skerta lifrarstarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðalagsi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). Ekki má nota aliskiren samhliða angíótensín II viðtakablokkum eða ACE hemlum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á  $C_{max}$ ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Eins og búast má við fyrir lyf sem skilst nánast eingöngu út um nýru þá hefur nýrnastarfsemi marktæk áhrif á lyfjahvörf hýdróklórtíaziðs. Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Rasitrio handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um altæka (systemic) útsetningu eftir notkun Rasitrio hjá öldruðum sjúklingum. Þegar það er gefið sér, er AUC fyrir aliskiren hjá öldruðum einstaklingum (>65 ára) 50% hærra en hjá ungum einstaklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Úthreinsun amlodipins hefur tilhneigingu til að minnka og þar með eykst AUC og helmingunartími útskilnaðar lengist hjá öldruðum sjúklingum. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar Rasitrio er notað handa sjúklingum 65 ára og eldri og ýtrustu varúðar hjá sjúklingum 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða. Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hýdróklórtíaziðs hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn (yngri en 18 ára)*

Lyfjahvörf Rasitrio hafa ekki verið rannsökuð. Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólatímum. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglíngum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin

Forklínískar rannsóknir, á eiturefnafræðilegum áhrifum Rasitrio eins sér hafa ekki verið gerðar þar sem slíkar rannsóknir hafa verið gerðar á hverju af virku efnunum fyrir sig.

Eiturverkanir samsetninganna aliskiren/hýdróklórtíazið og aliskiren/amlodipin hafa verið vel skilgreindar í forklínískum rannsóknum. Báðar samsetningarnar þoldust yfirleitt vel hjá rottum. Niðurstöður 2 og 13 vikna rannsókna á eiturverkunum eftir inntöku eru í samræmi við niðurstöður úr rannsóknum á hverju efnanna fyrir sig.

### Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eítillæxlis í ristli og eitt tilfelli eítillkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfraðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fósturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

### Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

#### *Eiturverkun á æxlun*

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hrída og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### *Skert frjósemi*

Engin áhrif sást á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Engin merki sást um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

### Hýdróklórtíazið

Forklínískt mat til stuðnings notkunar hýdróklórtíaziðs hjá mönnum fól í sér *in vitro* mat á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Yfirgripsmiklar klínískar upplýsingar eru til um hýdróklórtíazið og koma þær fram í viðeigandi köflum.

Hýdróklórtíazið hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi kven- og karldýra hjá músum og rottum í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir lyfinu, í fæðu, í skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, fyrir mökun og meðan á meðgöngu stóð. Þessir skammtar hýdróklórtíaziðs hjá músum og rottum samsvara 19 og 1,5 földum, tilgreint í sömu röð, hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar gera ráð fyrir 25 mg/sólarhring skammti til inntöku og 60 kg sjúklingi).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon  
Povidon  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Hýprómellósa  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
2 ár

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
2 ár

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
18 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

PVC/PCTFE (polychlorotrifluoroetylen) - Ál þynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur  
Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu  
Fjölpakkningar með stakskömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:  
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur  
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/730/049-060

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### • Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu um ALTITUDE rannsóknina, að meðtalinni 1 árs framhaldsrannsókninni á öryggi, sem tekur til niðurstaðna meðferðartímabilsins með virku lyfi sem skiptir máli fyrir báðar lokadagsetningarnar (cut-off dates).	31. október 2013

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU/ASKJA FYRIR STAKSKAMMTAPAKKNINGU  
(rifgataðar stakskammtapynnur)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/001	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/009	14 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/002	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/010	28 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/003	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/004	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/011	56 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/007	56 töflur (PVC/PCTFE stakskammta þynnur)
EU/1/11/730/005	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/006	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - ÁN BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49 töflur.  
Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49x1 töflu.

Pakkninguna má ekki selja staka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/012	98 töflur (2x49, PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/008	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - MEÐ BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49) töflum.  
Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49x1) töflum.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/730/012	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/730/008	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/2,5 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU/ASKJA FYRIR STAKSKAMMTAPAKKNINGU  
(rifgataðar stakskammtapynnur)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/013	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/021	14 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/014	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/022	28 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/015	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/016	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/023	56 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/019	56 töflur (PVC/PCTFE stakskammta þynnur)
EU/1/11/730/017	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/018	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - ÁN BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49 töflur.  
Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49x1 töflu.

Pakkninguna má ekki selja staka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/024	98 töflur (2x49, PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/020	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - MEÐ BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning með 98 (2 pakkningar með 49) töflum.  
Fjölpakkning með 98 (2 pakkningar með 49x1) töflum.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/730/024	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/730/020	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/2,5 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU/ASKJA FYRIR STAKSKAMMTAPAKKNINGU  
(rifgataðar stakskammtapynnur)**

### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ EYRJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/025	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/033	14 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/026	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/034	28 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/027	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/028	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/035	56 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/031	56 töflur (PVC/PCTFE stakskammta þynnur)
EU/1/11/730/029	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/030	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) -  
ÁN BLUE BOX**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49 töflur.  
Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49x1 töflu.

Pakkninguna má ekki selja staka.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/036	98 töflur (2x49, PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/032	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE staksámmtaþynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - MEÐ BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49) töflum.  
Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49x1) töflum.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/730/036	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/730/032	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU/ASKJA FYRIR STAKSKAMMTAPAKKNINGU  
(rifgataðar stakskammtapynnur)**

### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ EYRJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/037	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/045	14 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/038	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/046	28 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/039	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/040	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/047	56 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/043	56 töflur (PVC/PCTFE stakskammta þynnur)
EU/1/11/730/041	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/042	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - ÁN BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49 töflur.  
Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49x1 töflu.

Pakkninguna má ekki selja staka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/048	98 töflur (2x49, PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/044	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - MEÐ BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning með 98 (2 pakkningar með 49) töflum.  
Fjölpakkning með 98 (2 pakkningar með 49x1) töflum.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/730/048	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/730/044	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU/ASKJA FYRIR STAKSKAMMTAPAKKNINGU  
(rifgataðar stakskammtapynnur)**

### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur  
28 töflur  
30 töflur  
56 töflur  
90 töflur  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ EYRJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/049	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/057	14 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/050	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/058	28 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/051	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/052	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/059	56 töflur (PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/055	56 töflur (PVC/PCTFE stakskammta þynnur)
EU/1/11/730/053	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/730/054	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - ÁN BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49 töflur.

Hluti fjölpakkningar með 2 pakkningum, sem hvor inniheldur 49x1 töflu.

Pakkninguna má ekki selja staka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/730/060	98 töflur (2x49, PA/ÁI/PVC þynnur)
EU/1/11/730/056	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 98 (2 pakkningar með 49 filmuhúðuðum töflum) - MEÐ BLUE BOX

#### 1. HEITI LYFS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49) töflum.  
Fjölþakning með 98 (2 pakkningar með 49x1) töflum.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/730/060	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/730/056	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR (DAGATALS) (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**

**1. HEITI LYFS**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasitrio
3. Hvernig nota á Rasitrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasitrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Rasitrio**

Rasitrio inniheldur þrjú virk efni sem nefnast aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið. Öll þessi efni hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting (háþrýstingi).

- Aliskiren er efni sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.
- Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Hýdróklórtíazið eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

#### **Við hverju Rasitrio er notað**

Rasitrio er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa stjórn á blóðþrýstingnum með því að nota aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið sitt í hverri töflu sem teknar eru samtímis. Þessir sjúklingar gætu því haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú efni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rásitrío

### Ekki má nota Rásitrío

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni, amlodipini, öðrum lyfjum sem eru dihydropyridínafleiður (kallast kalsíumgangalokar), hýdróklórtíaziði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagræsum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Rásitrío.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens,
  - arfgengum ofsabjúg,
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Rásitrío snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of lítið natríum í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:
  - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofhamishúðbólgu),
  - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum),
  - kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost.
- ef þú ert með þrengingu ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng).
- ef þú ert með hjartaþun mun eftir brátt hjartaáfall.

**Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rásitrío og ráðfæra þig við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rásitrío er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun).
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andliti, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rásitrío og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þvagnmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda), þ.m.t. ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rásitrío henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrarástarfsemi).
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert 65 ára eða eldri (sjá kaflann „Aldraðir“ (65 ára og eldri) hér fyrir neðan).
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þröttleysi, syfju, eirðarleysi, vöðvaverki eða krampa, þröttleysi, lágan blóðþrýsting, minnkaða þvaglosun, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Rasitrío).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Rásitrío er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.
- ef þú ert með nýrnslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir verið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Rásitrío snemma á meðgöngunni og ekki má nota það efur þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Rásitrío handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Aldraðir**

Þú skalt segja læknum frá því ef þú ert 65 ára eða eldri, vegna þess að þú gætir verið næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn mun íhuga vandlega hvort Rásitrío hentar þér. Ef þú ert 75 ára eða eldri er hugsanlegt að læknirinn vilji hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingnum.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rásitrío**

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Ekki nota Rásitrío og ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:**

- ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. íksýki eða ofnæmishúðbólgu).
- itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum).
- kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi, ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

### Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (bjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- lyf sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum.
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum.
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli.
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota).
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- rifampicin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum.
- jóhannesarjurt (jónsmessuruni, *hypericum perforatum*), náttúruylfi sem notað er við vægu þunglyndi.
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cýclóoxýgenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar) (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára).
- diltiazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum.
- ritonavir, lyf sem notað er við veirusýkingum.
- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- sum hægðalyf.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- lyf við hjartsláttartruflunum.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- sterar.
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíð.
- gigtarlyf.
- lyf við sárum og bólgu í vélinda (t.d. carbenoxolon).
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- andkólnírvirk lyf (lyf notuð við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót í svæfingu).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jóðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).

### Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol, amphotericin eða penicillin G.



### **Notkun Rasitrio með mat eða drykki**

Taktu lyfið ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

Vegna hýdróklórtíazíðs, sem er í Rasitrio, gætir þú fundið fyrir auknu sundli ef þú neytir áfengis meðan á meðferð með Rasitrio stendur, sérstaklega þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu.

### **Meðganga**

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasitrio). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasitrio áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasitrio. Ekki er ráðlagt að nota Rasitrio snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Rasitrio handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

## **3. Hvernig nota á Rasitrio**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasitrio er sá tafla á sólahring.

### **Notkun lyfsins**

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rasitrio en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasitrio töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

### **Ef gleymist að taka Rasitrio**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

**Ekki hætta að taka lyfið**, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá af völdum Rasitrío eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum).

#### **Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir eftirfarandi í upphafi meðferðar:**

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasitrío. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri eru næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi. Í klínískum rannsóknum kom lágur blóðþrýstingur oftast fram hjá sjúklingum á meðferð með Rasitrío en þeim sem voru einungis á tvíþættri samsetningu með aliskireni/amlodipíni, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipíni/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar, vegna lyfja sem innihalda aliskiren, amlodipín eða hýdróklórtíazíð eitt sér.

#### Aliskiren

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):**

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækninn vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (einkenni lifrarsjúkdóms).

#### *Hugsanlegar aukaverkanir*

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur, þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- lágur blóðþrýstingur
- hjartsláttarónot
- hósti
- kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- aukin lifrarsím.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fötum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirtöldu hjá sjúklingum sem nota amlodipin eitt sér:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja
- sundl
- höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þroti á ökklum
- þroti
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi
- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísyni)
- suð fyrir eyrum
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- kláði; útbrot
- útbreidd útbrot
- liðverkir
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát

- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ringlun.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- hósti
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegjar
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- sjúkdómur í lifur sem getur komið fram ásamant gulri húð og augum eða dökkleitu þvagi
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifurstarfsemi
- ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, augum, vörum og/eða tungu)
- húðútbrot ásamt húðroða og húðlosi, blöðrur á vörum, augum eða munni; húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðflögnum eða húðlosi; útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðlos, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar.

#### Hýdróklórtíazið

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka eingöngu hýdróklórtíazið, hinsvegar er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- mikið magn kalsíums í blóði
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- svefntruflanir
- sundl
- höfuðverkur
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- niðurgangur
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnum húðar og augna
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- sykur í þvagi.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnaud, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- máttleysi
- marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðapot)
- vöðvakrampar
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- hiti.

**Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rásitrio.**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

## **5. Hvernig geyma á Rásitrio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið Rásitrio töflur í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Rásitrio inniheldur**

- Hver Rásitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru örkrístölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

### **Lýsing á útliti Rásitrio og pakkningastærðir**

- Rásitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar með fjólubláum undirtóni, sporöskjulaga töflur, með „YIX“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rásitrio er í pakkningum með 14, 28, 56, 98 töflum í dagatalsþynnum.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 pakkningar með 49) í dagatalsþynnum.

Rásitrio er í pakkningum með 30 eða 90 töflum í þynnum.

Rásitrio er fáanlegt í pakkningum með 56x1 töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98x1 töflu (2 pakkningar með 49x1) í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasitrio
3. Hvernig nota á Rasitrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasitrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Rasitrio

Rasitrio inniheldur þrjú virk efni sem nefnast aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið. Öll þessi efni hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting (háþrýstingi).

- Aliskiren er efni sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.
- Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Hýdróklórtíazið eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

#### Við hverju Rasitrio er notað

Rasitrio er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa stjórn á blóðþrýstingnum með því að nota aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið sitt í hverri töflu sem teknar eru samtímis. Þessir sjúklingar gætu því haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú efni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rásitrío

### Ekki má nota Rásitrío

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni, amlodipíni, öðrum lyfjum sem eru dihydropyridínafleiður (kallast kalsíumgangalokar), hýdróklórtíaziði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagræsum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Rásitrío.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens,
  - arfgengum ofsabjúg,
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Rásitrío snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of lítið natríum í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:
  - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofhamishúðbólgu),
  - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum),
  - kínídín (lyf sem notað er til laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost.
- ef þú ert með þrengingu eða ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng).
- ef þú ert með hjartaþun mun eftir brátt hjartaáfall.

**Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rásitrío og ráðfæra þig við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rásitrío er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun).
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þroti í andliti, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rásitrío og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þvagnmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda), þ.m.t. ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rásitrío henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrastarfsemi).
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert 65 ára eða eldri (sjá kaflann „Aldraðir“ (65 ára og eldri) hér fyrir neðan).
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þröttleysi, syfju, eirðarleysi, vöðvaverki eða krampa, þröttleysi, lágan blóðþrýsting, minnkaða þvaglosun, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Rasitrío).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Rasitrío er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.
- ef þú ert með nýrnslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir verið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Rasitrío snemma á meðgöngunni og ekki má nota það efur þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Rasitrío handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Aldraðir**

Þú skalt segja læknum frá því ef þú ert 65 ára eða eldri, vegna þess að þú gætir verið næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn mun íhuga vandlega hvort Rasitrío hentar þér. Ef þú ert 75 ára eða eldri er hugsanlegt að læknirinn vilji hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingnum.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rasitrío**

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Ekki nota Rasitrío og ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:**

- ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu).
- itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum).
- kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi, ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

### Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (þjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- lyf sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum.
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum.
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli.
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við þjúg (þrota).
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- rifampicin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum.
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *hypericum perforatum*), náttúruylfi sem notað er við vægu þunglyndi.
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cýclóoxýgenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar) (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára).
- diltiazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum.
- ritonavir, lyf sem notað er við veirusýkingum.
- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- sum hægðalyf.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- lyf við hjartsláttartruflunum.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- sterar.
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíð.
- gigtarlyf.
- lyf við sárum og bólgu í vélinda (t.d. carbenoxolon).
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- andkólnírvirk lyf (lyf notuð við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót í svæfingu).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jóðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).

### Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við þjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol, amphotericin eða penicillin G.

### **Notkun Rasitrio með mat eða drykki**

Taktu lyfið ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

Vegna hýdróklórtíazíðs, sem er í Rasitrio, gætir þú fundið fyrir auknu sundli ef þú neytir áfengis meðan á meðferð með Rasitrio stendur, sérstaklega þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu.

### **Meðganga**

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasitrio). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasitrio áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasitrio. Ekki er ráðlagt að nota Rasitrio snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Rasitrio handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

## **3. Hvernig nota á Rasitrio**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasitrio er sá tafla á sólahring.

### **Notkun lyfsins**

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rasitrio en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasitrio töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

### **Ef gleymist að taka Rasitrio**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

**Ekki hætta að taka lyfið**, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá af völdum Rasitrio eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum).

#### **Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir eftirfarandi í upphafi meðferðar:**

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasitrio. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri eru næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi. Í klínískum rannsóknum kom lágur blóðþrýstingur oftast fram hjá sjúklingum á meðferð með Rasitrio en þeim sem voru einungis á tvíþættri samsetningu með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipini/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar, vegna lyfja sem innihalda aliskiren, amlodipin eða hýdróklórtíazíð eitt sér.

#### Aliskiren

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):**

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækninn vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (einkenni lifrarsjúkdóms).

#### *Hugsanlegar aukaverkanir*

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur, þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- lágur blóðþrýstingur
- hjartsláttarónot
- hósti
- kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- aukin lifrarsím.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fötum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirtöldu hjá sjúklingum sem nota amlodipin eitt sér:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja
- sundl
- höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þroti á ökkulum
- þroti
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi
- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísyni)
- suð fyrir eyrum
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- kláði; útbrot
- útbreidd útbrot
- liðverkir
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát

- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ringlun.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- hósti
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegjar
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- sjúkdómur í lifur sem getur komið fram ásamant gulri húð og augum eða dökkleitu þvagi
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifurstarfsemi
- ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, augum, vörum og/eða tungu)
- húðútbrot ásamt húðroða og húðlosi, blöðrur á vörum, augum eða munni; húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðflögnum eða húðlosi; útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðlos, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar.

#### Hýdróklórtíazið

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka eingöngu hýdróklórtíazið, hinsvegar er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði.



**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- mikið magn kalsíums í blóði
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- svefntruflanir
- sundl
- höfuðverkur
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- niðurgangur
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnum húðar og augna
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- sykur í þvagi.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnaud, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- máttleysi
- marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðapot)
- vöðvakrampar
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- hiti.

**Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rasitrio.**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

## **5. Hvernig geyma á Rasitrio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið Rasitrio töflur í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Rasitrio inniheldur**

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkum, rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

### **Lýsing á útliti Rasitrio og pakkningastærðir**

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, sporöskjulaga töflur, með „LIL“ grafið í aðra hliðina og „NR“ í hina hliðina.

Rasitrio er í pakkningum með 14, 28, 56, 98 töflum í dagatalsþynnum.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 pakkningar með 49) í dagatalsþynnum.

Rasitrio er í pakkningum með 30 eða 90 töflum í þynnum.

Rasitrio er fáanlegt í pakkningum með 56x1 töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98x1 töflu (2 pakkningar með 49x1) í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasitrio
3. Hvernig nota á Rasitrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasitrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Rasitrio

Rasitrio inniheldur þrjú virk efni sem nefnast aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið. Öll þessi efni hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting (háþrýstingi).

- Aliskiren er efni sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.
- Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Hýdróklórtíazið eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

#### Við hverju Rasitrio er notað

Rasitrio er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa stjórn á blóðþrýstingnum með því að nota aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið sitt í hverri töflu sem teknar eru samtímis. Þessir sjúklingar gætu því haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú efni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rasitrío

### Ekki má nota Rasitrío

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni, amlodipini, öðrum lyfjum sem eru dihydropyridínafleiður (kallast kalsíumgangalokar), hýdróklórtíaziði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagræsum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Rasitrío.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens,
  - arfgengum ofsabjúg,
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Rasitrío snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of lítið natríum í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:
  - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofhamishúðbólgu),
  - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum),
  - kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost.
- ef þú ert með þrengingu ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng).
- ef þú ert með hjartaþun mun eftir brátt hjartaáfall.

**Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rasitrío og ráðfæra þig við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rasitrío er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun).
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andliti, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rasitrío og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þvagnmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda), þ.m.t. ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rasitrío henti þér og hann gæti viljað hafa náðið eftirlit með þér.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrarástarfsemi).
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert 65 ára eða eldri (sjá kaflann „Aldraðir“ (65 ára og eldri) hér fyrir neðan).
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þröttleysi, syfju, eirðarleysi, vöðvaverki eða krampa, þröttleysi, lágan blóðþrýsting, minnkaða þvaglosun, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Rasitrío).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Rasitrío er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.
- ef þú ert með nýrnslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir verið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Rasitrío snemma á meðgöngunni og ekki má nota það efur þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Rasitrío handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Aldraðir**

Þú skalt segja læknum frá því ef þú ert 65 ára eða eldri, vegna þess að þú gætir verið næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn mun íhuga vandlega hvort Rasitrío hentar þér. Ef þú ert 75 ára eða eldri er hugsanlegt að læknirinn vilji hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingnum.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rasitrío**

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Ekki nota Rasitrío og ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:**

- ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu).
- itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum).
- kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi, ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

### Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (þjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- lyf sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum.
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum.
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli.
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við þjúg (þrota).
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- rifampicin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum.
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *hypericum perforatum*), náttúruylfi sem notað er við vægu þunglyndi.
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cýclóoxýgenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar) (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára).
- diltiazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum.
- ritonavir, lyf sem notað er við veirusýkingum.
- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- sum hægðalyf.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- lyf við hjartsláttartruflunum.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- sterar.
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíð.
- gígtarlyf.
- lyf við sárum og bólgu í vélinda (t.d. carbenoxolon).
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- andkólnírvirk lyf (lyf notuð við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót í svæfingu).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jóðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).

### Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við þjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol, amphotericin eða penicillin G.



### **Notkun Rasitrio með mat eða drykki**

Taktu lyfið ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

Vegna hýdróklórtíazíðs, sem er í Rasitrio, gætir þú fundið fyrir auknu sundli ef þú neytir áfengis meðan á meðferð með Rasitrio stendur, sérstaklega þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu.

### **Meðganga**

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasitrio). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasitrio áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasitrio. Ekki er ráðlagt að nota Rasitrio snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Rasitrio handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

## **3. Hvernig nota á Rasitrio**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasitrio er sá tafla á sólahring.

### **Notkun lyfsins**

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rasitrio en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasitrio töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

### **Ef gleymist að taka Rasitrio**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

**Ekki hætta að taka lyfið**, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur líðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá af völdum Rasitrio eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum).

#### **Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir eftirfarandi í upphafi meðferðar:**

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasitrio. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri eru næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi. Í klínískum rannsóknum kom lágur blóðþrýstingur oftast fram hjá sjúklingum á meðferð með Rasitrio en þeim sem voru einungis á tvíþættri samsetningu með aliskireni/amlodipini, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipini/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar, vegna lyfja sem innihalda aliskiren, amlodipin eða hýdróklórtíazíð eitt sér.

#### Aliskiren

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):**

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækninn vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (einkenni lifrarsjúkdóms).

#### *Hugsanlegar aukaverkanir*

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur, þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- lágur blóðþrýstingur
- hjartsláttarónot
- hósti
- kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- aukin lifrarsím.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fötum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirtöldu hjá sjúklingum sem nota amlodipin eitt sér:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja
- sundl
- höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þroti á ökkulum
- þroti
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi
- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísní)
- suð fyrir eyrum
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- kláði; útbrot
- útbreidd útbrot
- liðverkir
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát

- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ringlun.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- hósti
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegjar
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- sjúkdómur í lifur sem getur komið fram ásamant gulri húð og augum eða dökkleitu þvagi
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifurstarfsemi
- ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, augum, vörum og/eða tungu)
- húðútbrot ásamt húðroða og húðlosi, blöðrur á vörum, augum eða munni; húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðflögnum eða húðlosi; útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðlos, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar.

#### Hýdróklórtíazið

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka eingöngu hýdróklórtíazið, hinsvegar er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- mikið magn kalsíums í blóði
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- svefntruflanir
- sundl
- höfuðverkur
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- niðurgangur
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnum húðar og augna
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- sykur í þvagi.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnaud, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- máttleysi
- marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðapot)
- vöðvakrampar
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- hiti.

**Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rasitrio.**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

## **5. Hvernig geyma á Rasitrio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið Rasitrio töflur í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Rasitrio inniheldur**

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 5 mg amlodipin (sem besylat) og 25 mg hýdróklórtíazíð. Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkum, svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

### **Lýsing á útliti Rasitrio og pakkningastærðir**

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmuhúðuðar töflur eru ljósappelsínubrúnar, sporöskjulaga töflur, með „OIO“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasitrio er í pakkningum með 14, 28, 56, 98 töflum í dagatalsþynnum.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 pakkningar með 49) í dagatalsþynnum.

Rasitrio er í pakkningum með 30 eða 90 töflum í þynnum.

Rasitrio er fáanlegt í pakkningum með 56x1 töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98x1 töflu (2 pakkningar með 49x1) í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasitrio
3. Hvernig nota á Rasitrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasitrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Rasitrio

Rasitrio inniheldur þrjú virk efni sem nefnast aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið. Öll þessi efni hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting (háþrýsting).

- Aliskiren er efni sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.
- Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Hýdróklórtíazið eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

#### Við hverju Rasitrio er notað

Rasitrio er notað til meðferðar við of háum blóðþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa stjórn á blóðþrýstingnum með því að nota aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið sitt í hverri töflu sem teknar eru samtímis. Þessir sjúklingar gætu því haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú efni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rásitrío

### Ekki má nota Rásitrío

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni, amlodipini, öðrum lyfjum sem eru dihydropyridínafleiður (kallast kalsíumgangalokar), hýdróklórtíaziði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagræsum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Rásitrío.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens,
  - arfgengum ofsabjúg,
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Rásitrío snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of lítið natríum í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:
  - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofhamishúðbólgu),
  - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum),
  - kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost.
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng).
- ef þú ert með hjartaþunun eftir brátt hjartaáfall.

**Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rásitrío og ráðfæra þig við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rásitrío er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun).
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þroti í andliti, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rásitrío og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þvagnmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda), þ.m.t. ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rásitrío henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrarástarfsemi).
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert 65 ára eða eldri (sjá kaflann „Aldraðir“ (65 ára og eldri) hér fyrir neðan).
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þröttleysi, syfju, eirðarleysi, vöðvaverki eða krampa, þröttleysi, lágan blóðþrýsting, minnkaða þvaglosun, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Rasitrío).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Rásitrío er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.
- ef þú ert með nýrnslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir verið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Rásitrío snemma á meðgöngunni og ekki má nota það efur þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Rásitrío handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Aldraðir**

Þú skalt segja læknum frá því ef þú ert 65 ára eða eldri, vegna þess að þú gætir verið næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn mun íhuga vandlega hvort Rásitrío hentar þér. Ef þú ert 75 ára eða eldri er hugsanlegt að læknirinn vilji hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingnum.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rásitrío**

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Ekki nota Rásitrío og ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:**

- ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. íksýki eða ofnæmishúðbólgu).
- itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum).
- kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi, ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

### Segðu lækninum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (bjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- lyf sem geta valdið „torsades de pointes“ (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum.
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum.
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli.
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota).
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- rifampicin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum.
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *hypericum perforatum*), náttúrulyf sem notað er við vægu þunglyndi.
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cýclóoxýgenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar) (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára).
- diltiazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum.
- ritonavir, lyf sem notað er við veirusýkingum.
- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- sum hægðalyf.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- lyf við hjartsláttartruflunum.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- sterar.
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíð.
- gigtarlyf.
- lyf við sárum og bólgu í vélinda (t.d. carbenoxolon).
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- andkólnírvirk lyf (lyf notuð við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót í svæfingu).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jóðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).

### Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol, amphotericin eða penicillin G.

### **Notkun Rasitrio með mat eða drykki**

Taktu lyfið ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

Vegna hýdróklórtíazíðs, sem er í Rasitrio, gætir þú fundið fyrir auknu sundli ef þú neytir áfengis meðan á meðferð með Rasitrio stendur, sérstaklega þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu.

### **Meðganga**

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasitrio). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasitrio áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasitrio. Ekki er ráðlagt að nota Rasitrio snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Rasitrio handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

## **3. Hvernig nota á Rasitrio**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasitrio er sá tafla á sólahring.

### **Notkun lyfsins**

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rasitrio en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasitrio töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

### **Ef gleymist að taka Rasitrio**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

**Ekki hætta að taka lyfið**, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur líðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá af völdum Rasitrío eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum).

#### **Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir eftirfarandi í upphafi meðferðar:**

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasitrío. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri eru næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi. Í klínískum rannsóknum kom lágur blóðþrýstingur oftast fram hjá sjúklingum á meðferð með Rasitrío en þeim sem voru einungis á tvíþættri samsetningu með aliskireni/amlodipíni, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipíni/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar, vegna lyfja sem innihalda aliskiren, amlodipín eða hýdróklórtíazíð eitt sér.

#### Aliskiren

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):**

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækninn vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (einkenni lifrarsjúkdóms).

#### *Hugsanlegar aukaverkanir*

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur, þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- lágur blóðþrýstingur
- hjartsláttarónot
- hósti
- kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- aukin lifrarsím.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fötum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirtöldu hjá sjúklingum sem nota amlodipin eitt sér:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja
- sundl
- höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þroti á ökkulum
- þroti
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi
- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísyni)
- suð fyrir eyrum
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- kláði; útbrot
- útbreidd útbrot
- liðverkir
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát

- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ringlun.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- hósti
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegjar
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- sjúkdómur í lifur sem getur komið fram ásamant gulri húð og augum eða dökkleitu þvagi
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifurstarfsemi
- ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, augum, vörum og/eða tungu)
- húðútbrot ásamt húðroða og húðlosi, blöðrur á vörum, augum eða munni; húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðflögnum eða húðlosi; útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðlos, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar.

#### Hýdróklórtíazið

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka eingöngu hýdróklórtíazið, hinsvegar er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði.



**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- mikið magn kalsíums í blóði
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- svefntruflanir
- sundl
- höfuðverkur
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- niðurgangur
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnum húðar og augna
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- sykur í þvagi.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnaud, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- máttleysi
- marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðapot)
- vöðvakrampar
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- hiti.

**Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rásitrio.**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

## **5. Hvernig geyma á Rásitrio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið Rásitrio töflur í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Rásitrio inniheldur**

- Hver Rásitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem besylat) og 12,5 mg hýdróklórtiazíð. Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkum, rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

### **Lýsing á útliti Rásitrio og pakkningastærðir**

- Rásitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, sporöskjulaga töflur, með „UIU“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rásitrio er í pakkningum með 14, 28, 56, 98 töflum í dagatalsþynnum.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 pakkningar með 49) í dagatalsþynnum.

Rásitrio er í pakkningum með 30 eða 90 töflum í þynnum.

Rásitrio er fáanlegt í pakkningum með 56x1 töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98x1 töflu (2 pakkningar með 49x1) í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Aliskiren/amlodipin/hýdróklórtíazið

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasitrio
3. Hvernig nota á Rasitrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasitrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Rasitrio og við hverju það er notað

### Upplýsingar um Rasitrio

Rasitrio inniheldur þrjú virk efni sem nefnast aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið. Öll þessi efni hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting (háþrýsting).

- Aliskiren er efni sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist renínhemlar. Þeir minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýsting. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.
- Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Hýdróklórtíazið eykur þvaglosun, sem einnig lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

### Við hverju Rasitrio er notað

Rasitrio er notað til meðferðar við of háum blóðþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa stjórn á blóðþrýstingnum með því að nota aliskiren, amlodipin og hýdróklórtíazið sitt í hverri töflu sem teknar eru samtímis. Þessir sjúklingar gætu því haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú efni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rásitrío

### Ekki má nota Rásitrío

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni, amlodipíni, öðrum lyfjum sem eru dihydropyridínafleiður (kallast kalsíumgangalokar), hýdróklórtíaziði, súlfónamíðafleiðum (lyf sem notuð eru við sýkingum í brjóstholi eða þvagræsum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að leita ráða hjá lækni áður en byrjað er að nota Rásitrío.
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
  - ofsabjúg við notkun aliskirens,
  - arfgengum ofsabjúg,
  - ofsabjúg án þekktrar ástæðu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Rásitrío snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“.)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of lítið natríum í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:
  - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofhamishúðbólgu),
  - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum),
  - kínídín (lyf sem notað er til laga hjartsláttartruflanir).
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost.
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng).
- ef þú ert með hjartaþun mun eftir brátt hjartaáfall.

**Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rásitrío og ráðfæra þig við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rásitrío er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun).
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andliti, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rásitrío og hafa samband við lækinn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði.
- ef þvagnmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda), þ.m.t. ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rásitrío henti þér og hann gæti viljað hafa náð eftirlit með þér.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrarsarfsemi).
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið magn af kólesteróli eða þríglýseríðum í blóði.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með ofnæmi eða astma.
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- ef þú ert 65 ára eða eldri (sjá kaflann „Aldraðir“ (65 ára og eldri) hér fyrir neðan).
- ef þú ert með einkenni eins og óeðlilegan þorsta, munnþurrk, almennt þröttleysi, syfju, eirðarleysi, vöðvaverki eða krampa, þröttleysi, lágan blóðþrýsting, minnkaða þvaglosun, ógleði, uppköst eða óeðlilega hraðan hjartslátt, sem geta bent til of mikilla áhrifa hýdróklórtíazíðs (innihaldsefni Rasitrío).
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða vikna eftir að meðferð með Rásitrío er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.
- ef þú ert með nýrnslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna).
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir verið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Rásitrío snemma á meðgöngunni og ekki má nota það efur þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga“).

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Rásitrío handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Aldraðir**

Þú skalt segja læknum frá því ef þú ert 65 ára eða eldri, vegna þess að þú gætir verið næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn mun íhuga vandlega hvort Rásitrío hentar þér. Ef þú ert 75 ára eða eldri er hugsanlegt að læknirinn vilji hafa tíðara eftirlit með blóðþrýstingnum.

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rásitrío**

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Ekki nota Rásitrío og ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:**

- ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu).
- itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum).
- kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi, ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv., eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.

### Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.
- lyf sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyf (bjúgtöflur), barksterar, hægðalyf, carbenoxolon, amphotericin eða penicillin G.
- blóðþrýstingslækkandi lyf, þ.m.t. metyldopa.
- lyf til að hækka blóðþrýsting, svo sem noradrenalín og adrenalín.
- lyf sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyf við hjartsláttaróreglu (lyf við hjartasjúkdómum) og sum geðrofslyf.
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum.
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum.
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli.
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota).
- lyf sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf og flogaveikilyf (carbamazepin).
- rifampicin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum.
- jóhannesarjurt (jónsmessuruni, *hypericum perforatum*), náttúruylfi sem notað er við vægu þunglyndi.
- verkjalyf, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þ.m.t. sértækir cýclóoxýgenasa-2 hemlar (Cox-2 hemlar) (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára).
- diltiazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum.
- ritonavir, lyf sem notað er við veirusýkingum.
- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis).
- sum hægðalyf.
- lyf til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinol.
- digoxin eða aðrir digitalis glýkósíðar (lyf við hjartasjúkdómum).
- D-vítamín og kalsíum sölt.
- lyf af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi:
  - „ACE hemli“, t.d. enalapril, lisinopril, ramipril o.s.frv.,
  - eða
  - „angíótensín II viðtakablokka“, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan o.s.frv.
- lyf við hjartsláttartruflunum.
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku, svo sem metformin, eða insúlín).
- lyf sem geta aukið magn blóðsykurs, svo sem beta-blokkar og diazoxid.
- sterar.
- frumueyðandi lyf (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíð.
- gigtarlyf.
- lyf við sárum og bólgu í vélinda (t.d. carbenoxolon).
- vöðvaslakandi lyf (lyf sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir).
- amantadin (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira).
- andkólnírvirk lyf (lyf notuð við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót í svæfingu).
- colestyramin, colestipol eða önnur resín (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum).
- áfengi, svefntöflur og svæfingalyf (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir).
- jóðskuggaefni (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir).

### Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol, amphotericin eða penicillin G.



### **Notkun Rasitrio með mat eða drykki**

Taktu lyfið ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

Vegna hýdróklórtíazíðs, sem er í Rasitrio, gætir þú fundið fyrir auknu sundli ef þú neytir áfengis meðan á meðferð með Rasitrio stendur, sérstaklega þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu.

### **Meðganga**

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasitrio). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasitrio áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasitrio. Ekki er ráðlagt að nota Rasitrio snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Rasitrio handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir þessu mátt þú ekki aka bifreið eða stjórna vélum eða tækjum.

## **3. Hvernig nota á Rasitrio**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasitrio er sá tafla á sólahring.

### **Notkun lyfsins**

Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt létrri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka lyfið með greipaldinsafa.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rasitrio en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasitrio töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda.

### **Ef gleymist að taka Rasitrio**

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. **Ekki á að** tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

**Ekki hætta að taka lyfið**, jafnvel þótt þér líði vel (nema læknirinn hafi ráðlagt þér það).

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

**Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.**

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá af völdum Rasitrío eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- lágur blóðþrýstingur
- þroti á höndum, ökkulum eða fótum (bjúgur á útlimum).

#### **Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir eftirfarandi í upphafi meðferðar:**

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasitrío. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri eru næmari fyrir aukaverkunum sem tengjast of lágum blóðþrýstingi. Í klínískum rannsóknum kom lágur blóðþrýstingur oftast fram hjá sjúklingum á meðferð með Rasitrío en þeim sem voru einungis á tvíþættri samsetningu með aliskireni/amlodipíni, aliskireni/hýdróklórtíazíði eða amlodipíni/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar, vegna lyfja sem innihalda aliskiren, amlodipín eða hýdróklórtíazíð eitt sér.

#### Aliskiren

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar (tíðni ekki þekkt):**

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækninn vita:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli.
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (einkenni lifrarsjúkdóms).

#### *Hugsanlegar aukaverkanir*

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur, þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- þroti á höndum, ökkulum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- lágur blóðþrýstingur
- hjartsláttarónot
- hósti
- kláði, útbrot ásamt kláða (ofsakláði)
- aukin lifrarsím.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fötum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirtöldu hjá sjúklingum sem nota amlodipin eitt sér:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja
- sundl
- höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar)
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þroti á ökkulum
- þroti
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi
- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísyni)
- suð fyrir eyrum
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- kláði; útbrot
- útbreidd útbrot
- liðverkir
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát

- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ringlun.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- hósti
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegjar
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- sjúkdómur í lifur sem getur komið fram ásamt gulri húð og augum eða dökkleitu þvagi
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifurstarfsemi
- ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, augum, vörum og/eða tungu)
- húðútbrot ásamt húðroða og húðlosi, blöðrur á vörum, augum eða munni; húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðflögnum eða húðlosi; útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðlos, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar.

#### Hýdróklórtíazið

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka eingöngu hýdróklórtíazið, hinsvegar er ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlíms.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- mikið magn kalsíums í blóði
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- svefntruflanir
- sundl
- höfuðverkur
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- niðurgangur
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnum húðar og augna
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- sykur í þvagi.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnaud, þ.m.t. millivefslungnabólga og lungnabjúgur)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- máttleysi
- marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðapot)
- vöðvakrampar
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar), máttleysi
- hiti.

**Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rasitrio.**

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

## **5. Hvernig geyma á Rasitrio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið Rasitrio töflur í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Rasitrio inniheldur**

- Hver Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat), 10 mg amlodipin (sem besylat) og 25 mg hýdróklórtíazið. Önnur innihaldsefni eru örkrístölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

### **Lýsing á útliti Rasitrio og pakkningastærðir**

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmuhúðuðar töflur eru brúnar, sporöskjulaga töflur, með „VIV“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasitrio er í pakkningum með 14, 28, 56, 98 töflum í dagatalsþynnum.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 pakkningar með 49) í dagatalsþynnum.

Rasitrio er í pakkningum með 30 eða 90 töflum í þynnum.

Rasitrio er fáanlegt í pakkningum með 56x1 töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98x1 töflu (2 pakkningar með 49x1) í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi