

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, ovaloide, convessa, con angoli smussati, con impresso su un lato "YIY" e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasitrio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Rasitrio è una compressa una volta al giorno.

I pazienti in trattamento con aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide in compresse separate, prese in concomitanza ogni giorno alla stessa ora, possono passare ad una compressa dell'associazione fissa Rasitrio contenente le stesse dosi dei componenti.

L'associazione fissa deve essere usata solo dopo aver raggiunto un effetto stabile con i monocomponenti, somministrati in concomitanza, attraverso la titolazione della dose. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

Vi sono evidenze di un aumento del rischio di eventi avversi correlati a ipotensione in pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con Rasitrio. Pertanto si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

In questo gruppo di pazienti la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti anziani di 75 anni di età e oltre

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni deve essere ristretto ai pazienti per i quali il controllo della pressione arteriosa è stato stabilito per l'associazione libera di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza senza problematiche associate di sicurezza, in particolare ipotensione. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² e 59-30 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Rasitrio con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. Si deve prestare cautela con la somministrazione di Rasitrio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rasitrio nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Rasitrio deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri derivati della diidropiridina o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasitrio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato. Se si ritiene assolutamente necessaria la somministrazione concomitante, è richiesto uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 65 anni

Si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono più predisposti a reazioni avverse correlate all'ipotensione a seguito del trattamento con Rasitrio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 75 anni

Sono disponibili dati molto limitati di efficacia e sicurezza sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per Rasitrio in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasitrio nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasitrio o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasitrio deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasitrio deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

Con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasitrio, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Non vi è evidenza che Rasitrio riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasitrio è utilizzato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Non sono disponibili dati in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (creatinina sierica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o $1,70$ mg/dl nelle donne e ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o $2,00$ mg/dl negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) o anuria (vedere paragrafi 4.2. e 4.3). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata.

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasitrio in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, pertanto in questi pazienti si deve prestare cautela.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nell'uso di amlodipina nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali durante la terapia con Rasitrio. L'uso concomitante di Rasitrio con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasitrio in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasitrio deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasitrio, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Rasitrio

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti ipertesi non ha indicato nessuna modifica clinicamente rilevante dell'esposizione allo stato stazionario (AUC) e della C_{max} di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide rispetto alle corrispondenti duplici terapie.

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasitrio è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Rasitrio con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Informazioni sulle interazioni di aliskiren

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

- *Doppio blocco del RAAS*

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp)*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte.

L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio a causa del rischio di fallimento terapeutico.

L'uso concomitante richiede cautela

- *Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

- *Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione dei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

- *Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna interazione

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) o cimetidina (\uparrow 19%) ha prodotto una variazione della C_{max} o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la C_{max} di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazione con succo di pompelmo).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

Nessuna interazione

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

Informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Uso non raccomandato

- *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

- *Amantadina*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

- *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

- *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

- *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

- *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

- *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

- *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

- *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

- *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

- *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

- *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

- *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmie indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

- *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

- *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

- *Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasitrio devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasitrio non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina aldosterone sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Rasitrio non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasitrio è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasitrio deve essere interrotto appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasitrio durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasitrio è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasitrio.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die e di idroclorotiazide 4 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con Rasitrio possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, sonnolenza, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Associazione aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Il profilo di sicurezza di Rasitrio presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasitrio e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Le informazioni di sicurezza di Rasitrio in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti osservata con Rasitrio sono ipotensione e capogiri. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasitrio (aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Rasitrio.

Elenco delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse per aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Informazioni su Rasitrio

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico

L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. In uno studio controllato a breve termine verso associazioni duplici, l'incidenza di edema periferico è stata del 7,1% per Rasitrio rispetto all'8,0% per l'associazione aliskiren/amlodipina, al 4,1% per l'associazione amlodipina/idroclorotiazide e al 2,0% per l'associazione aliskiren/idroclorotiazide.

In uno studio controllato a breve termine con confronto attivo, l'incidenza di una qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata a ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino al 3,7% con le associazioni duplici. Nei pazienti di età ≥ 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino al 5,4% con le duplici associazioni.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Altre reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasitrio, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	
Comune	Capogiro
Non comune	Palpitazioni, edema periferico
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
Raro	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Esami diagnostici	
Comune	Iperkaliemia
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica

*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

**Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio: Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica: Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insomnia, sbalzi di umore (inclusa ansia), depressione
Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sonnolenza, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni
Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, rinite
Molto raro	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, nausea
Non comune	Vomito, dispepsia, modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi), bocca secca
Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema
Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Gonfiore delle caviglie
Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, lombalgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema, affaticamento
Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasitrio. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasitrio dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo della combinazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasitrio, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina; codice ATC C09XA54

Rasitrio associa tre principi attivi antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina, l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti e l'idroclorotiazide alla classe dei diuretici tiazidici. Quando associati, gli effetti consolidati dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasodilatazione mediata dai canali del calcio e dell'escrezione del cloruro di sodio hanno come risultato una riduzione della pressione arteriosa di grado più ampio rispetto a ciascuna duplice associazione.

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione una volta al giorno di Rasitrio ha indotto riduzioni clinicamente significative della pressione sia sistolica che diastolica, che sono state mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. Con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è stata osservata una più ampia riduzione della pressione arteriosa per Rasitrio rispetto a ciascuna duplice associazione ad ogni ora incluse le ore iniziali del mattino.

Rasitrio è stato studiato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo in 1.181 pazienti dei quali 773 erano stati classificati al basale moderatamente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta 160-180 mmHg) e 408 gravemente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta >180 mmHg). Un grande numero di pazienti era obeso (49%) e oltre il 14% della popolazione totale aveva il diabete. Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto la triplice associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o la duplice associazione di aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Dopo 4 settimane i pazienti sono stati sottoposti a titolazione forzata a dosi maggiori per altre 4 settimane di trattamento in doppio cieco con aliskiren/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

In questo studio Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg in pazienti con ipertensione da moderata a grave, ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) statisticamente significative rispetto al basale di 37,9/20,6 mmHg rispetto a 31,4/18,0 mmHg con l'associazione di aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). Nei pazienti con ipertensione grave (PAS \geq 180 mmHg), la riduzione della pressione arteriosa rispetto al basale per Rasitrio e per le duplici associazioni è stata rispettivamente 49,5/22,5 mmHg rispetto a 38,1/17,6 mmHg con l'associazione aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). In un sottogruppo di 588 pazienti in cui i pazienti >65 anni erano poco rappresentati e quelli di età >75 anni erano molto poco rappresentati, l'associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (300/10/25 mg) ha determinato una riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 39,7/21,1 mmHg rispetto al basale, in confronto a 31,3/18,74 mmHg per aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg per aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg per amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg) (il sottogruppo è costituito da pazienti senza letture aberranti, definite come una differenza tra le letture della pressione arteriosa sistolica (PAS) \geq 10 mmHg al basale o all'endpoint). L'effetto di Rasitrio è stato osservato entro una settimana dall'inizio della terapia. Nei pazienti con ipertensione da moderata a grave l'effetto antipertensivo è risultato indipendente dall'età, sesso, etnia, indice di massa corporea e disturbi associati a sovrappeso (sindrome metabolica e diabete).

Rasitrio è stato associato ad una riduzione significativa dell'attività della renina plasmatica (PRA) (-34%) rispetto al basale, mentre la duplice associazione di amlodipina e idroclorotiazide ha prodotto un aumento della PRA (+170%). Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

In uno studio di sicurezza in aperto della durata da 28 a 54 settimane, l'efficacia è stata misurata come obiettivo secondario e Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 37,3/21,8 mmHg durante il periodo di trattamento da 28 a 54 settimane. L'efficacia di Rasitrio si è mantenuta per l'intero anno di trattamento, senza evidenza di perdita di effetto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, della durata di 36 settimane in pazienti anziani con pressione arteriosa non controllata con aliskiren/HCTZ 300/25 mg (PAS \geq 140 mmHg), un'ulteriore riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa è stata osservata all'endpoint della settimana 36 per i pazienti che avevano ricevuto Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg (da riduzioni di pressione sistolica media in posizione seduta/pressione diastolica media in posizione seduta di 15,0/8,6 mmHg alla settimana 22 a riduzioni di 30,8/14,1 mmHg alla settimana 36).

Negli studi clinici sinora conclusi Rasitrio è stato somministrato a più di 1.155 pazienti, inclusi 182 pazienti trattati per un anno o più. Il trattamento con Rasitrio a dosi fino a 300 mg/10 mg/25 mg è stato ben tollerato con un'incidenza complessiva di eventi avversi simile alle corrispondenti duplici associazioni, ad eccezione dell'ipotensione sintomatica. In uno studio controllato di breve durata l'incidenza di qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata all'ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino a 3,7% con le duplici associazioni. In pazienti di età \geq 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino a 5,4% con le duplici associazioni.

L'incidenza degli eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età (ad eccezione dell'ipotensione sintomatica), indice di massa corporea, razza o etnia. Gli eventi avversi sono stati di solito di natura lieve e transitoria. Sono disponibili dati molto limitati di sicurezza per pazienti di età $>$ 75 anni o per pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari di natura maggiore. L'interruzione della terapia a causa di un evento avverso clinico si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rasitrio rispetto al 2,4% con aliskiren/amlodipina, allo 0,7% con aliskiren/idroclorotiazide e allo 2,7% con amlodipina/idroclorotiazide.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcio antagonista amlodipina e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi geriatriche di età pari o superiore a 65 anni e pazienti geriatriche di età pari o superiore a 75 anni (30%) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro ad eziologia ischemica, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate mediante volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m²) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,11 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 1,00, 1,23, test a due code $p=0,05$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (37,9% versus 30,2%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,0% versus 12,1%), iperkaliemia (38,9% versus 28,8%), eventi correlati all'ipotensione (19,7% versus 16,2%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,6%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

Amlodipina

La componente amlodipina di Rasitrio inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con ipertensione

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del simporto di Na⁺ Cl⁻, per competizione con il sito del Cl⁻, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasitrio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di una compressa di associazione fissa di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide, le concentrazioni di picco sono state raggiunte entro 1-2 ore per aliskiren, entro 8 ore per l'amlodipina e entro 2-3 ore per l'idroclorotiazide. La velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide dopo somministrazione di una compressa di associazione fissa sono risultate simili a quando erano somministrati come singole monoterapie.

I risultati di uno studio sull'effetto dell'interazione di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300/10/25 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa dell'associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. Il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina o di idroclorotiazide presente nella compressa dell'associazione fissa.

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la C_{max} del 76% e l'AUC_{0-tau} del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi (di 6-17 anni di età) trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I dati disponibili non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

Linearità

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore).

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escretata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Linearità

L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali

Rasitrio è un efficace trattamento antipertensivo somministrato una volta al giorno in pazienti adulti, indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

Compromissione renale

Per la presenza dell'idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria o compromissione renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Come è prevedibile per un composto che si elimina quasi esclusivamente per via renale, la funzione renale ha un marcato effetto sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti geriatrici

Non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica dopo somministrazione di Rasitrio in pazienti geriatrici. Quando somministrato da solo, l'AUC di aliskiren è maggiore del 50% nei soggetti geriatrici (>65 anni) rispetto ai giovani. Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti geriatrici la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Pertanto si raccomanda particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari e superiore a 65 anni ed estrema cautela nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani. Non vi sono dati specifici sull'effetto dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata studiata la farmacocinetica di Rasiltrio. È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aliskiren/idroclorotiazide e aliskiren/amlodipina

Non sono stati condotti studi non-clinici di tossicologia specifici per Rasiltrio da solo in quanto questi studi sono stati condotti per i singoli componenti.

I profili tossicologici dell'associazione di aliskiren/idroclorotiazide e di aliskiren/amlodipina sono stati ben caratterizzati in studi preclinici. Entrambe le associazioni sono state generalmente ben tollerate nel ratto. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con i singoli componenti.

Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non-clinicamente.

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Idroclorotiazide

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

L'idroclorotiazide non ha avuto effetti avversi sulla fertilità di topi e di ratti di entrambi i sessi in studi dove queste specie erano state esposte, attraverso la dieta, rispettivamente a dosi fino a 100 e 4 mg/kg/die, prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza. Nel topo e nel ratto queste dosi di idroclorotiazide rappresentano rispettivamente 19 e 1,5 volte la massima dose raccomandata per l'uomo sulla base di mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 25 mg/die e un paziente di 60 kg.)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 30, 90 compresse
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa
(2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/001-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro, ovaloide, convessa, con angoli smussati, con impresso "LIL" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasitrio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Rasitrio è una compressa una volta al giorno.

I pazienti in trattamento con aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide in compresse separate, prese in concomitanza ogni giorno alla stessa ora, possono passare ad una compressa dell'associazione fissa Rasitrio contenente le stesse dosi dei componenti.

L'associazione fissa deve essere usata solo dopo aver raggiunto un effetto stabile con i monocomponenti, somministrati in concomitanza, attraverso la titolazione della dose. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

Vi sono evidenze di un aumento del rischio di eventi avversi correlati a ipotensione in pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con Rasitrio. Pertanto si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

In questo gruppo di pazienti la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti anziani di 75 anni di età e oltre

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni deve essere ristretto ai pazienti per i quali il controllo della pressione arteriosa è stato stabilito per l'associazione libera di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza senza problematiche associate di sicurezza, in particolare ipotensione. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² e 59-30 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Rasitrio con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. Si deve prestare cautela con la somministrazione di Rasitrio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rasitrio nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Rasitrio deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri derivati della diidropiridina o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasitrio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato. Se si ritiene assolutamente necessaria la somministrazione concomitante, è richiesto uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 65 anni

Si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono più predisposti a reazioni avverse correlate all'ipotensione a seguito del trattamento con Rasitrio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 75 anni

Sono disponibili dati molto limitati di efficacia e sicurezza sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per Rasitrio in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasitrio nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasitrio o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasitrio deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasitrio deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

Con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasitrio, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Non vi è evidenza che Rasitrio riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasitrio è utilizzato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Non sono disponibili dati in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (creatinina sierica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o $1,70$ mg/dl nelle donne e ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o $2,00$ mg/dl negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) o anuria (vedere paragrafi 4.2. e 4.3). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata.

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasitrio in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, pertanto in questi pazienti si deve prestare cautela.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nell'uso di amlodipina nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali durante la terapia con Rasitrio. L'uso concomitante di Rasitrio con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasitrio in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasitrio deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasitrio, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Rasitrio

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti ipertesi non ha indicato nessuna modifica clinicamente rilevante dell'esposizione allo stato stazionario (AUC) e della C_{max} di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide rispetto alle corrispondenti duplici terapie.

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasitrio è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Rasitrio con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Informazioni sulle interazioni di aliskiren

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

- *Doppio blocco del RAAS*

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp)*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte.

L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio a causa del rischio di fallimento terapeutico.

L'uso concomitante richiede cautela

- *Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

- *Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione dei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

- *Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna interazione

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) o cimetidina (\uparrow 19%) ha prodotto una variazione della C_{max} o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la C_{max} di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazione con succo di pompelmo).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

Nessuna interazione

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

Informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Uso non raccomandato

- *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

- *Amantadina*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

- *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

- *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

- *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

- *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

- *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

- *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

- *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

- *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

- *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

- *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

- *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmie indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

- *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

- *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

- *Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasitrio devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasitrio non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina aldosterone sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Rasitrio non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasitrio è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasitrio deve essere interrotto appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasitrio durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasitrio è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasitrio.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die e di idroclorotiazide 4 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con Rasitrio possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, sonnolenza, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Associazione aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Il profilo di sicurezza di Rasitrio presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasitrio e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Le informazioni di sicurezza di Rasitrio in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti osservata con Rasitrio sono ipotensione e capogiri. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasitrio (aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Rasitrio.

Elenco delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse per aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Informazioni su Rasitrio

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico

L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. In uno studio controllato a breve termine verso associazioni duplici, l'incidenza di edema periferico è stata del 7,1% per Rasitrio rispetto all'8,0% per l'associazione aliskiren/amlodipina, al 4,1% per l'associazione amlodipina/idroclorotiazide e al 2,0% per l'associazione aliskiren/idroclorotiazide.

In uno studio controllato a breve termine con confronto attivo, l'incidenza di una qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata a ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino al 3,7% con le associazioni duplici. Nei pazienti di età ≥ 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino al 5,4% con le duplici associazioni.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Altre reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasitrio, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	
Comune	Capogiro
Non comune	Palpitazioni, edema periferico
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
Raro	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Esami diagnostici	
Comune	Iperkaliemia
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica

*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

**Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio: Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica: Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insomnia, sbalzi di umore (inclusa ansia), depressione
Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sonnolenza, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni
Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, rinite
Molto raro	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, nausea
Non comune	Vomito, dispepsia, modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi), bocca secca
Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema
Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Gonfiore delle caviglie
Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, lombalgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema, affaticamento
Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasitrio. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasitrio dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo della combinazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasitrio, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina; codice ATC C09XA54

Rasitrio associa tre principi attivi antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina, l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti e l'idroclorotiazide alla classe dei diuretici tiazidici. Quando associati, gli effetti consolidati dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasodilatazione mediata dai canali del calcio e dell'escrezione del cloruro di sodio hanno come risultato una riduzione della pressione arteriosa di grado più ampio rispetto a ciascuna duplice associazione.

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione una volta al giorno di Rasitrio ha indotto riduzioni clinicamente significative della pressione sia sistolica che diastolica, che sono state mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. Con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è stata osservata una più ampia riduzione della pressione arteriosa per Rasitrio rispetto a ciascuna duplice associazione ad ogni ora incluse le ore iniziali del mattino.

Rasitrio è stato studiato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo in 1.181 pazienti dei quali 773 erano stati classificati al basale moderatamente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta 160-180 mmHg) e 408 gravemente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta >180 mmHg). Un grande numero di pazienti era obeso (49%) e oltre il 14% della popolazione totale aveva il diabete. Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto la triplice associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o la duplice associazione di aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Dopo 4 settimane i pazienti sono stati sottoposti a titolazione forzata a dosi maggiori per altre 4 settimane di trattamento in doppio cieco con aliskiren/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

In questo studio Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg in pazienti con ipertensione da moderata a grave, ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) statisticamente significative rispetto al basale di 37,9/20,6 mmHg rispetto a 31,4/18,0 mmHg con l'associazione di aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). Nei pazienti con ipertensione grave (PAS \geq 180 mmHg), la riduzione della pressione arteriosa rispetto al basale per Rasitrio e per le duplici associazioni è stata rispettivamente 49,5/22,5 mmHg rispetto a 38,1/17,6 mmHg con l'associazione aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). In un sottogruppo di 588 pazienti in cui i pazienti >65 anni erano poco rappresentati e quelli di età >75 anni erano molto poco rappresentati, l'associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (300/10/25 mg) ha determinato una riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 39,7/21,1 mmHg rispetto al basale, in confronto a 31,3/18,74 mmHg per aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg per aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg per amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg) (il sottogruppo è costituito da pazienti senza letture aberranti, definite come una differenza tra le letture della pressione arteriosa sistolica (PAS) \geq 10 mmHg al basale o all'endpoint). L'effetto di Rasitrio è stato osservato entro una settimana dall'inizio della terapia. Nei pazienti con ipertensione da moderata a grave l'effetto antipertensivo è risultato indipendente dall'età, sesso, etnia, indice di massa corporea e disturbi associati a sovrappeso (sindrome metabolica e diabete).

Rasitrio è stato associato ad una riduzione significativa dell'attività della renina plasmatica (PRA) (-34%) rispetto al basale, mentre la duplice associazione di amlodipina e idroclorotiazide ha prodotto un aumento della PRA (+170%). Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

In uno studio di sicurezza in aperto della durata da 28 a 54 settimane, l'efficacia è stata misurata come obiettivo secondario e Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 37,3/21,8 mmHg durante il periodo di trattamento da 28 a 54 settimane. L'efficacia di Rasitrio si è mantenuta per l'intero anno di trattamento, senza evidenza di perdita di effetto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, della durata di 36 settimane in pazienti anziani con pressione arteriosa non controllata con aliskiren/HCTZ 300/25 mg (PAS \geq 140 mmHg), un'ulteriore riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa è stata osservata all'endpoint della settimana 36 per i pazienti che avevano ricevuto Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg (da riduzioni di pressione sistolica media in posizione seduta/pressione diastolica media in posizione seduta di 15,0/8,6 mmHg alla settimana 22 a riduzioni di 30,8/14,1 mmHg alla settimana 36).

Negli studi clinici sinora conclusi Rasitrio è stato somministrato a più di 1.155 pazienti, inclusi 182 pazienti trattati per un anno o più. Il trattamento con Rasitrio a dosi fino a 300 mg/10 mg/25 mg è stato ben tollerato con un'incidenza complessiva di eventi avversi simile alle corrispondenti duplici associazioni, ad eccezione dell'ipotensione sintomatica. In uno studio controllato di breve durata l'incidenza di qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata all'ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino a 3,7% con le duplici associazioni. In pazienti di età \geq 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino a 5,4% con le duplici associazioni.

L'incidenza degli eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età (ad eccezione dell'ipotensione sintomatica), indice di massa corporea, razza o etnia. Gli eventi avversi sono stati di solito di natura lieve e transitoria. Sono disponibili dati molto limitati di sicurezza per pazienti di età $>$ 75 anni o per pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari di natura maggiore. L'interruzione della terapia a causa di un evento avverso clinico si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rasitrio rispetto al 2,4% con aliskiren/amlodipina, allo 0,7% con aliskiren/idroclorotiazide e allo 2,7% con amlodipina/idroclorotiazide.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcio antagonista amlodipina e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi geriatriche di età pari o superiore a 65 anni e pazienti geriatriche di età pari o superiore a 75 anni (30% aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro ad eziologia ischemica, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate mediante volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m²) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,11 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 1,00, 1,23, test a due code $p=0,05$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (37,9% versus 30,2%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,0% versus 12,1%), iperkaliemia (38,9% versus 28,8%), eventi correlati all'ipotensione (19,7% versus 16,2%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,6%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

Amlodipina

La componente amlodipina di Rasitrio inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con ipertensione

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del simporto di Na⁺ Cl⁻, per competizione con il sito del Cl⁻, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasitrio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di una compressa di associazione fissa di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide, le concentrazioni di picco sono state raggiunte entro 1-2 ore per aliskiren, entro 8 ore per l'amlodipina e entro 2-3 ore per l'idroclorotiazide. La velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide dopo somministrazione di una compressa di associazione fissa sono risultate simili a quando erano somministrati come singole monoterapie.

I risultati di uno studio sull'effetto dell'interazione di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300/10/25 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa dell'associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. Il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina o di idroclorotiazide presente nella compressa dell'associazione fissa.

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la C_{max} del 76% e l'AUC_{0-tau} del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi (di 6-17 anni di età) trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I dati disponibili non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

Linearità

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore).

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escretata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Linearità

L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali

Rasitrio è un efficace trattamento antipertensivo somministrato una volta al giorno in pazienti adulti, indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

Compromissione renale

Per la presenza dell'idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria o compromissione renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Come è prevedibile per un composto che si elimina quasi esclusivamente per via renale, la funzione renale ha un marcato effetto sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti geriatrici

Non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica dopo somministrazione di Rasitrio in pazienti geriatrici. Quando somministrato da solo, l'AUC di aliskiren è maggiore del 50% nei soggetti geriatrici (>65 anni) rispetto ai giovani. Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti geriatrici la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Pertanto si raccomanda particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari e superiore a 65 anni ed estrema cautela nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani. Non vi sono dati specifici sull'effetto dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata studiata la farmacocinetica di Rasiltrio. È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aliskiren/idroclorotiazide e aliskiren/amlodipina

Non sono stati condotti studi non-clinici di tossicologia specifici per Rasiltrio da solo in quanto questi studi sono stati condotti per i singoli componenti.

I profili tossicologici dell'associazione di aliskiren/idroclorotiazide e di aliskiren/amlodipina sono stati ben caratterizzati in studi preclinici. Entrambe le associazioni sono state generalmente ben tollerate nel ratto. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con i singoli componenti.

Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non-clinicamente.

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Idroclorotiazide

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

L'idroclorotiazide non ha avuto effetti avversi sulla fertilità di topi e di ratti di entrambi i sessi in studi dove queste specie erano state esposte, attraverso la dieta, rispettivamente a dosi fino a 100 e 4 mg/kg/die, prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza. Nel topo e nel ratto queste dosi di idroclorotiazide rappresentano rispettivamente 19 e 1,5 volte la massima dose raccomandata per l'uomo sulla base di mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 25 mg/die e un paziente di 60 kg.)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 30, 90 compresse
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa
(2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/013-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore arancio pallido-marrone, ovaloide, convessa, con angoli smussati con impresso "OIO" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasitrio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Rasitrio è una compressa una volta al giorno.

I pazienti in trattamento con aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide in compresse separate, prese in concomitanza ogni giorno alla stessa ora, possono passare ad una compressa dell'associazione fissa Rasitrio contenente le stesse dosi dei componenti.

L'associazione fissa deve essere usata solo dopo aver raggiunto un effetto stabile con i monocomponenti, somministrati in concomitanza, attraverso la titolazione della dose. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

Vi sono evidenze di un aumento del rischio di eventi avversi correlati a ipotensione in pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con Rasitrio. Pertanto si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

In questo gruppo di pazienti la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti anziani di 75 anni di età e oltre

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni deve essere ristretto ai pazienti per i quali il controllo della pressione arteriosa è stato stabilito per l'associazione libera di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza senza problematiche associate di sicurezza, in particolare ipotensione. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² e 59-30 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Rasitrio con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. Si deve prestare cautela con la somministrazione di Rasitrio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rasitrio nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Rasitrio deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri derivati della diidropiridina o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasitrio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato. Se si ritiene assolutamente necessaria la somministrazione concomitante, è richiesto uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 65 anni

Si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono più predisposti a reazioni avverse correlate all'ipotensione a seguito del trattamento con Rasitrio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 75 anni

Sono disponibili dati molto limitati di efficacia e sicurezza sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per Rasitrio in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasitrio nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasitrio o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasitrio deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasitrio deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

Con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasitrio, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Non vi è evidenza che Rasitrio riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasitrio è utilizzato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Non sono disponibili dati in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (creatinina sierica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o $1,70$ mg/dl nelle donne e ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o $2,00$ mg/dl negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) o anuria (vedere paragrafi 4.2. e 4.3). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata.

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasitrio in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, pertanto in questi pazienti si deve prestare cautela.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nell'uso di amlodipina nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali durante la terapia con Rasitrio. L'uso concomitante di Rasitrio con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasitrio in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasitrio deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasitrio, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Rasitrio

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti ipertesi non ha indicato nessuna modifica clinicamente rilevante dell'esposizione allo stato stazionario (AUC) e della C_{max} di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide rispetto alle corrispondenti duplici terapie.

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasitrio è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Rasitrio con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Informazioni sulle interazioni di aliskiren

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

- *Doppio blocco del RAAS*

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp)*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte.

L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio a causa del rischio di fallimento terapeutico.

L'uso concomitante richiede cautela

- *Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

- *Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione dei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

- *Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna interazione

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) o cimetidina (\uparrow 19%) ha prodotto una variazione della C_{\max} o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la C_{\max} di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{\max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazione con succo di pompelmo).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

Nessuna interazione

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

Informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Uso non raccomandato

- *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

- *Amantadina*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

- *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

- *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

- *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

- *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

- *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

- *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

- *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

- *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

- *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

- *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

- *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmie indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

- *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

- *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

- *Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasitrio devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasitrio non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina aldosterone sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Rasitrio non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasitrio è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasitrio deve essere interrotto appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasitrio durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasitrio è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasitrio.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die e di idroclorotiazide 4 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con Rasitrio possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, sonnolenza, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Associazione aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Il profilo di sicurezza di Rasitrio presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasitrio e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Le informazioni di sicurezza di Rasitrio in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti osservata con Rasitrio sono ipotensione e capogiri. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasitrio (aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Rasitrio.

Elenco delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse per aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Informazioni su Rasitrio

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico

L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. In uno studio controllato a breve termine verso associazioni duplici, l'incidenza di edema periferico è stata del 7,1% per Rasitrio rispetto all'8,0% per l'associazione aliskiren/amlodipina, al 4,1% per l'associazione amlodipina/idroclorotiazide e al 2,0% per l'associazione aliskiren/idroclorotiazide.

In uno studio controllato a breve termine con confronto attivo, l'incidenza di una qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata a ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino al 3,7% con le associazioni duplici. Nei pazienti di età ≥ 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino al 5,4% con le duplici associazioni.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Altre reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasitrio, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	
Comune	Capogiro
Non comune	Palpitazioni, edema periferico
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
Raro	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Esami diagnostici	
Comune	Iperkaliemia
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica

*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

**Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio: Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica: Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insonnia, sbalzi di umore (inclusa ansia), depressione
Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sonnolenza, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni
Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, rinite
Molto raro	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, nausea
Non comune	Vomito, dispepsia, modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi), bocca secca
Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema
Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Gonfiore delle caviglie
Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, lombalgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema, affaticamento
Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasitrio. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasitrio dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo della combinazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasitrio, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina; codice ATC C09XA54

Rasitrio associa tre principi attivi antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina, l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti e l'idroclorotiazide alla classe dei diuretici tiazidici. Quando associati, gli effetti consolidati dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasodilatazione mediata dai canali del calcio e dell'escrezione del cloruro di sodio hanno come risultato una riduzione della pressione arteriosa di grado più ampio rispetto a ciascuna duplice associazione.

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione una volta al giorno di Rasitrio ha indotto riduzioni clinicamente significative della pressione sia sistolica che diastolica, che sono state mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. Con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è stata osservata una più ampia riduzione della pressione arteriosa per Rasitrio rispetto a ciascuna duplice associazione ad ogni ora incluse le ore iniziali del mattino.

Rasitrio è stato studiato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo in 1.181 pazienti dei quali 773 erano stati classificati al basale moderatamente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta 160-180 mmHg) e 408 gravemente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta >180 mmHg). Un grande numero di pazienti era obeso (49%) e oltre il 14% della popolazione totale aveva il diabete. Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto la triplice associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o la duplice associazione di aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Dopo 4 settimane i pazienti sono stati sottoposti a titolazione forzata a dosi maggiori per altre 4 settimane di trattamento in doppio cieco con aliskiren/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

In questo studio Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg in pazienti con ipertensione da moderata a grave, ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) statisticamente significative rispetto al basale di 37,9/20,6 mmHg rispetto a 31,4/18,0 mmHg con l'associazione di aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). Nei pazienti con ipertensione grave (PAS \geq 180 mmHg), la riduzione della pressione arteriosa rispetto al basale per Rasitrio e per le duplici associazioni è stata rispettivamente 49,5/22,5 mmHg rispetto a 38,1/17,6 mmHg con l'associazione aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). In un sottogruppo di 588 pazienti in cui i pazienti >65 anni erano poco rappresentati e quelli di età >75 anni erano molto poco rappresentati, l'associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (300/10/25 mg) ha determinato una riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 39,7/21,1 mmHg rispetto al basale, in confronto a 31,3/18,74 mmHg per aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg per aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg per amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg) (il sottogruppo è costituito da pazienti senza letture aberranti, definite come una differenza tra le letture della pressione arteriosa sistolica (PAS) \geq 10 mmHg al basale o all'endpoint). L'effetto di Rasitrio è stato osservato entro una settimana dall'inizio della terapia. Nei pazienti con ipertensione da moderata a grave l'effetto antipertensivo è risultato indipendente dall'età, sesso, etnia, indice di massa corporea e disturbi associati a sovrappeso (sindrome metabolica e diabete).

Rasitrio è stato associato ad una riduzione significativa dell'attività della renina plasmatica (PRA) (-34%) rispetto al basale, mentre la duplice associazione di amlodipina e idroclorotiazide ha prodotto un aumento della PRA (+170%). Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

In uno studio di sicurezza in aperto della durata da 28 a 54 settimane, l'efficacia è stata misurata come obiettivo secondario e Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 37,3/21,8 mmHg durante il periodo di trattamento da 28 a 54 settimane. L'efficacia di Rasitrio si è mantenuta per l'intero anno di trattamento, senza evidenza di perdita di effetto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, della durata di 36 settimane in pazienti anziani con pressione arteriosa non controllata con aliskiren/HCTZ 300/25 mg (PAS \geq 140 mmHg), un'ulteriore riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa è stata osservata all'endpoint della settimana 36 per i pazienti che avevano ricevuto Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg (da riduzioni di pressione sistolica media in posizione seduta/pressione diastolica media in posizione seduta di 15,0/8,6 mmHg alla settimana 22 a riduzioni di 30,8/14,1 mmHg alla settimana 36).

Negli studi clinici sinora conclusi Rasitrio è stato somministrato a più di 1.155 pazienti, inclusi 182 pazienti trattati per un anno o più. Il trattamento con Rasitrio a dosi fino a 300 mg/10 mg/25 mg è stato ben tollerato con un'incidenza complessiva di eventi avversi simile alle corrispondenti duplici associazioni, ad eccezione dell'ipotensione sintomatica. In uno studio controllato di breve durata l'incidenza di qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata all'ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino a 3,7% con le duplici associazioni. In pazienti di età \geq 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino a 5,4% con le duplici associazioni.

L'incidenza degli eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età (ad eccezione dell'ipotensione sintomatica), indice di massa corporea, razza o etnia. Gli eventi avversi sono stati di solito di natura lieve e transitoria. Sono disponibili dati molto limitati di sicurezza per pazienti di età $>$ 75 anni o per pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari di natura maggiore. L'interruzione della terapia a causa di un evento avverso clinico si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rasitrio rispetto al 2,4% con aliskiren/amlodipina, allo 0,7% con aliskiren/idroclorotiazide e allo 2,7% con amlodipina/idroclorotiazide.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcio antagonista amlodipina e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi geriatriche di età pari o superiore a 65 anni e pazienti geriatriche di età pari o superiore a 75 anni (30% aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro ad eziologia ischemica, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate mediante volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m²) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,11 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 1,00, 1,23, test a due code $p=0,05$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (37,9% versus 30,2%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,0% versus 12,1%), iperkaliemia (38,9% versus 28,8%), eventi correlati all'ipotensione (19,7% versus 16,2%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,6%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

Amlodipina

La componente amlodipina di Rasitrio inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con ipertensione

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del simporto di Na⁺ Cl⁻, per competizione con il sito del Cl⁻, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasitrio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di una compressa di associazione fissa di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide, le concentrazioni di picco sono state raggiunte entro 1-2 ore per aliskiren, entro 8 ore per l'amlodipina e entro 2-3 ore per l'idroclorotiazide. La velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide dopo somministrazione di una compressa di associazione fissa sono risultate simili a quando erano somministrati come singole monoterapie.

I risultati di uno studio sull'effetto dell'interazione di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300/10/25 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa dell'associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. Il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina o di idroclorotiazide presente nella compressa dell'associazione fissa.

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la C_{max} del 76% e l'AUC_{0-tau} del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi (di 6-17 anni di età) trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I dati disponibili non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

Linearità

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore).

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escretata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Linearità

L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali

Rasitrio è un efficace trattamento antipertensivo somministrato una volta al giorno in pazienti adulti, indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

Compromissione renale

Per la presenza dell'idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria o compromissione renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Come è prevedibile per un composto che si elimina quasi esclusivamente per via renale, la funzione renale ha un marcato effetto sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti geriatrici

Non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica dopo somministrazione di Rasitrio in pazienti geriatrici. Quando somministrato da solo, l'AUC di aliskiren è maggiore del 50% nei soggetti geriatrici (>65 anni) rispetto ai giovani. Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti geriatrici la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Pertanto si raccomanda particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari e superiore a 65 anni ed estrema cautela nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani. Non vi sono dati specifici sull'effetto dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata studiata la farmacocinetica di Rasiltrio. È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aliskiren/idroclorotiazide e aliskiren/amlodipina

Non sono stati condotti studi non-clinici di tossicologia specifici per Rasiltrio da solo in quanto questi studi sono stati condotti per i singoli componenti.

I profili tossicologici dell'associazione di aliskiren/idroclorotiazide e di aliskiren/amlodipina sono stati ben caratterizzati in studi preclinici. Entrambe le associazioni sono state generalmente ben tollerate nel ratto. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con i singoli componenti.

Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non-clinicamente.

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Idroclorotiazide

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

L'idroclorotiazide non ha avuto effetti avversi sulla fertilità di topi e di ratti di entrambi i sessi in studi dove queste specie erano state esposte, attraverso la dieta, rispettivamente a dosi fino a 100 e 4 mg/kg/die, prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza. Nel topo e nel ratto queste dosi di idroclorotiazide rappresentano rispettivamente 19 e 1,5 volte la massima dose raccomandata per l'uomo sulla base di mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 25 mg/die e un paziente di 60 kg.)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 30, 90 compresse
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa
(2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/025-036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 10 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore rosso chiaro, ovoide, convessa, con angoli smussati, con impresso "UIU" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasitrio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Rasitrio è una compressa una volta al giorno.

I pazienti in trattamento con aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide in compresse separate, prese in concomitanza ogni giorno alla stessa ora, possono passare ad una compressa dell'associazione fissa Rasitrio contenente le stesse dosi dei componenti.

L'associazione fissa deve essere usata solo dopo aver raggiunto un effetto stabile con i monocomponenti, somministrati in concomitanza, attraverso la titolazione della dose. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

Vi sono evidenze di un aumento del rischio di eventi avversi correlati a ipotensione in pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con Rasitrio. Pertanto si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

In questo gruppo di pazienti la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti anziani di 75 anni di età e oltre

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni deve essere ristretto ai pazienti per i quali il controllo della pressione arteriosa è stato stabilito per l'associazione libera di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza senza problematiche associate di sicurezza, in particolare ipotensione. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² e 59-30 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Rasitrio con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. Si deve prestare cautela con la somministrazione di Rasitrio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rasitrio nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Rasitrio deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri derivati della diidropiridina o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasitrio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato. Se si ritiene assolutamente necessaria la somministrazione concomitante, è richiesto uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 65 anni

Si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono più predisposti a reazioni avverse correlate all'ipotensione a seguito del trattamento con Rasitrio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 75 anni

Sono disponibili dati molto limitati di efficacia e sicurezza sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per Rasitrio in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasitrio nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasitrio o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasitrio deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasitrio deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

Con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasitrio, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Non vi è evidenza che Rasitrio riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasitrio è utilizzato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Non sono disponibili dati in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (creatinina sierica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o $1,70$ mg/dl nelle donne e ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o $2,00$ mg/dl negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) o anuria (vedere paragrafi 4.2. e 4.3). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata.

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasitrio in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, pertanto in questi pazienti si deve prestare cautela.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nell'uso di amlodipina nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali durante la terapia con Rasitrio. L'uso concomitante di Rasitrio con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasitrio in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasitrio deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasitrio, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Rasitrio

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti ipertesi non ha indicato nessuna modifica clinicamente rilevante dell'esposizione allo stato stazionario (AUC) e della C_{max} di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide rispetto alle corrispondenti duplici terapie.

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasitrio è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Rasitrio con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Informazioni sulle interazioni di aliskiren

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

- *Doppio blocco del RAAS*

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp)*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte.

L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio a causa del rischio di fallimento terapeutico.

L'uso concomitante richiede cautela

- *Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

- *Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione dei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

- *Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna interazione

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) o cimetidina (\uparrow 19%) ha prodotto una variazione della C_{max} o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la C_{max} di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazione con succo di pompelmo).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

Nessuna interazione

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

Informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Uso non raccomandato

- *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

- *Amantadina*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

- *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

- *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

- *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

- *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

- *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

- *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

- *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

- *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

- *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

- *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

- *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmie indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

- *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

- *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

- *Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasitrio devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasitrio non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina aldosterone sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Rasitrio non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasitrio è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasitrio deve essere interrotto appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasitrio durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasitrio è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasitrio.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die e di idroclorotiazide 4 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con Rasitrio possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, sonnolenza, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Associazione aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Il profilo di sicurezza di Rasitrio presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasitrio e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Le informazioni di sicurezza di Rasitrio in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti osservata con Rasitrio sono ipotensione e capogiri. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasitrio (aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Rasitrio.

Elenco delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse per aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Informazioni su Rasitrio

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico

L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. In uno studio controllato a breve termine verso associazioni duplici, l'incidenza di edema periferico è stata del 7,1% per Rasitrio rispetto all'8,0% per l'associazione aliskiren/amlodipina, al 4,1% per l'associazione amlodipina/idroclorotiazide e al 2,0% per l'associazione aliskiren/idroclorotiazide.

In uno studio controllato a breve termine con confronto attivo, l'incidenza di una qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata a ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino al 3,7% con le associazioni duplici. Nei pazienti di età ≥ 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino al 5,4% con le duplici associazioni.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Altre reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasitrio, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	
Comune	Capogiro
Non comune	Palpitazioni, edema periferico
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
Raro	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Esami diagnostici	
Comune	Iperkaliemia
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica

*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

**Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio: Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica: Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insonnia, sbalzi di umore (inclusa ansia), depressione
Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sonnolenza, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni
Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, rinite
Molto raro	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, nausea
Non comune	Vomito, dispepsia, modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi), bocca secca
Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema
Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Gonfiore delle caviglie
Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, lombalgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema, affaticamento
Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasitrio. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasitrio dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo della combinazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasitrio, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina; codice ATC C09XA54

Rasitrio associa tre principi attivi antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina, l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti e l'idroclorotiazide alla classe dei diuretici tiazidici. Quando associati, gli effetti consolidati dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasodilatazione mediata dai canali del calcio e dell'escrezione del cloruro di sodio hanno come risultato una riduzione della pressione arteriosa di grado più ampio rispetto a ciascuna duplice associazione.

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione una volta al giorno di Rasitrio ha indotto riduzioni clinicamente significative della pressione sia sistolica che diastolica, che sono state mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. Con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è stata osservata una più ampia riduzione della pressione arteriosa per Rasitrio rispetto a ciascuna duplice associazione ad ogni ora incluse le ore iniziali del mattino.

Rasitrio è stato studiato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo in 1.181 pazienti dei quali 773 erano stati classificati al basale moderatamente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta 160-180 mmHg) e 408 gravemente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta >180 mmHg). Un grande numero di pazienti era obeso (49%) e oltre il 14% della popolazione totale aveva il diabete. Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto la triplice associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o la duplice associazione di aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Dopo 4 settimane i pazienti sono stati sottoposti a titolazione forzata a dosi maggiori per altre 4 settimane di trattamento in doppio cieco con aliskiren/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

In questo studio Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg in pazienti con ipertensione da moderata a grave, ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) statisticamente significative rispetto al basale di 37,9/20,6 mmHg rispetto a 31,4/18,0 mmHg con l'associazione di aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). Nei pazienti con ipertensione grave (PAS \geq 180 mmHg), la riduzione della pressione arteriosa rispetto al basale per Rasitrio e per le duplici associazioni è stata rispettivamente 49,5/22,5 mmHg rispetto a 38,1/17,6 mmHg con l'associazione aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). In un sottogruppo di 588 pazienti in cui i pazienti >65 anni erano poco rappresentati e quelli di età >75 anni erano molto poco rappresentati, l'associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (300/10/25 mg) ha determinato una riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 39,7/21,1 mmHg rispetto al basale, in confronto a 31,3/18,74 mmHg per aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg per aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg per amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg) (il sottogruppo è costituito da pazienti senza letture aberranti, definite come una differenza tra le letture della pressione arteriosa sistolica (PAS) \geq 10 mmHg al basale o all'endpoint). L'effetto di Rasitrio è stato osservato entro una settimana dall'inizio della terapia. Nei pazienti con ipertensione da moderata a grave l'effetto antipertensivo è risultato indipendente dall'età, sesso, etnia, indice di massa corporea e disturbi associati a sovrappeso (sindrome metabolica e diabete).

Rasitrio è stato associato ad una riduzione significativa dell'attività della renina plasmatica (PRA) (-34%) rispetto al basale, mentre la duplice associazione di amlodipina e idroclorotiazide ha prodotto un aumento della PRA (+170%). Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

In uno studio di sicurezza in aperto della durata da 28 a 54 settimane, l'efficacia è stata misurata come obiettivo secondario e Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 37,3/21,8 mmHg durante il periodo di trattamento da 28 a 54 settimane. L'efficacia di Rasitrio si è mantenuta per l'intero anno di trattamento, senza evidenza di perdita di effetto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, della durata di 36 settimane in pazienti anziani con pressione arteriosa non controllata con aliskiren/HCTZ 300/25 mg (PAS \geq 140 mmHg), un'ulteriore riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa è stata osservata all'endpoint della settimana 36 per i pazienti che avevano ricevuto Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg (da riduzioni di pressione sistolica media in posizione seduta/pressione diastolica media in posizione seduta di 15,0/8,6 mmHg alla settimana 22 a riduzioni di 30,8/14,1 mmHg alla settimana 36).

Negli studi clinici sinora conclusi Rasitrio è stato somministrato a più di 1.155 pazienti, inclusi 182 pazienti trattati per un anno o più. Il trattamento con Rasitrio a dosi fino a 300 mg/10 mg/25 mg è stato ben tollerato con un'incidenza complessiva di eventi avversi simile alle corrispondenti duplici associazioni, ad eccezione dell'ipotensione sintomatica. In uno studio controllato di breve durata l'incidenza di qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata all'ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino a 3,7% con le duplici associazioni. In pazienti di età \geq 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino a 5,4% con le duplici associazioni.

L'incidenza degli eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età (ad eccezione dell'ipotensione sintomatica), indice di massa corporea, razza o etnia. Gli eventi avversi sono stati di solito di natura lieve e transitoria. Sono disponibili dati molto limitati di sicurezza per pazienti di età $>$ 75 anni o per pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari di natura maggiore. L'interruzione della terapia a causa di un evento avverso clinico si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rasitrio rispetto al 2,4% con aliskiren/amlodipina, allo 0,7% con aliskiren/idroclorotiazide e allo 2,7% con amlodipina/idroclorotiazide.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcio antagonista amlodipina e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi geriatriche di età pari o superiore a 65 anni e pazienti geriatriche di età pari o superiore a 75 anni (30%) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro ad eziologia ischemica, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate mediante volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m²) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,11 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 1,00, 1,23, test a due code $p=0,05$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (37,9% versus 30,2%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,0% versus 12,1%), iperkaliemia (38,9% versus 28,8%), eventi correlati all'ipotensione (19,7% versus 16,2%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,6%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

Amlodipina

La componente amlodipina di Rasitrio inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con ipertensione

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del simporto di Na⁺ Cl⁻, per competizione con il sito del Cl⁻, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasitrio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di una compressa di associazione fissa di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide, le concentrazioni di picco sono state raggiunte entro 1-2 ore per aliskiren, entro 8 ore per l'amlodipina e entro 2-3 ore per l'idroclorotiazide. La velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide dopo somministrazione di una compressa di associazione fissa sono risultate simili a quando erano somministrati come singole monoterapie.

I risultati di uno studio sull'effetto dell'interazione di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300/10/25 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa dell'associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. Il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina o di idroclorotiazide presente nella compressa dell'associazione fissa.

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la C_{max} del 76% e l'AUC_{0-tau} del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi (di 6-17 anni di età) trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I dati disponibili non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

Linearità

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore).

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escretata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Linearità

L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali

Rasitrio è un efficace trattamento antipertensivo somministrato una volta al giorno in pazienti adulti, indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

Compromissione renale

Per la presenza dell'idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria o compromissione renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Come è prevedibile per un composto che si elimina quasi esclusivamente per via renale, la funzione renale ha un marcato effetto sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti geriatrici

Non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica dopo somministrazione di Rasitrio in pazienti geriatrici. Quando somministrato da solo, l'AUC di aliskiren è maggiore del 50% nei soggetti geriatrici (>65 anni) rispetto ai giovani. Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti geriatrici la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Pertanto si raccomanda particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari e superiore a 65 anni ed estrema cautela nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani. Non vi sono dati specifici sull'effetto dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata studiata la farmacocinetica di Rasiltrio. È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aliskiren/idroclorotiazide e aliskiren/amlodipina

Non sono stati condotti studi non-clinici di tossicologia specifici per Rasiltrio da solo in quanto questi studi sono stati condotti per i singoli componenti.

I profili tossicologici dell'associazione di aliskiren/idroclorotiazide e di aliskiren/amlodipina sono stati ben caratterizzati in studi preclinici. Entrambe le associazioni sono state generalmente ben tollerate nel ratto. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con i singoli componenti.

Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non-clinicamente.

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Idroclorotiazide

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

L'idroclorotiazide non ha avuto effetti avversi sulla fertilità di topi e di ratti di entrambi i sessi in studi dove queste specie erano state esposte, attraverso la dieta, rispettivamente a dosi fino a 100 e 4 mg/kg/die, prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza. Nel topo e nel ratto queste dosi di idroclorotiazide rappresentano rispettivamente 19 e 1,5 volte la massima dose raccomandata per l'uomo sulla base di mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 25 mg/die e un paziente di 60 kg.)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 30, 90 compresse
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa
(2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/037-048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 10 mg di amlodipina (come besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore marrone, ovaloide, convessa, con angoli smussati, con impresso "VIV" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasitrio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Rasitrio è una compressa una volta al giorno.

I pazienti in trattamento con aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide in compresse separate, prese in concomitanza ogni giorno alla stessa ora, possono passare ad una compressa dell'associazione fissa Rasitrio contenente le stesse dosi dei componenti.

L'associazione fissa deve essere usata solo dopo aver raggiunto un effetto stabile con i monocomponenti, somministrati in concomitanza, attraverso la titolazione della dose. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

Vi sono evidenze di un aumento del rischio di eventi avversi correlati a ipotensione in pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con Rasitrio. Pertanto si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

In questo gruppo di pazienti la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti anziani di 75 anni di età e oltre

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni deve essere ristretto ai pazienti per i quali il controllo della pressione arteriosa è stato stabilito per l'associazione libera di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide somministrati in concomitanza senza problematiche associate di sicurezza, in particolare ipotensione. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² e 59-30 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Rasitrio con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. Si deve prestare cautela con la somministrazione di Rasitrio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rasitrio nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Rasitrio deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri derivati della diidropiridina o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasitrio deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato. Se si ritiene assolutamente necessaria la somministrazione concomitante, è richiesto uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 65 anni

Si deve esercitare particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasitrio si è manifestata ipotensione sintomatica con maggiore frequenza rispetto ai pazienti trattati con le duplici associazioni di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono più predisposti a reazioni avverse correlate all'ipotensione a seguito del trattamento con Rasitrio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Pazienti geriatrici di età pari e superiore a 75 anni

Sono disponibili dati molto limitati di efficacia e sicurezza sull'uso di Rasitrio in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Si raccomanda estrema cautela, compreso un più frequente monitoraggio pressorio (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per Rasitrio in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasitrio nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasitrio o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasitrio deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasitrio deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

Con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasitrio, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Non vi è evidenza che Rasitrio riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasitrio è utilizzato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Non sono disponibili dati in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (creatinina sierica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o $1,70$ mg/dl nelle donne e ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o $2,00$ mg/dl negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare stimata (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) o anuria (vedere paragrafi 4.2. e 4.3). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata.

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasitrio in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, pertanto in questi pazienti si deve prestare cautela.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato in pazienti ipertesi con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasitrio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nell'uso di amlodipina nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali durante la terapia con Rasitrio. L'uso concomitante di Rasitrio con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasitrio è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasitrio deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasitrio in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasitrio deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasitrio, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Rasitrio

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti ipertesi non ha indicato nessuna modifica clinicamente rilevante dell'esposizione allo stato stazionario (AUC) e della C_{max} di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide rispetto alle corrispondenti duplici terapie.

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasitrio è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Rasitrio con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Informazioni sulle interazioni di aliskiren

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

- *Doppio blocco del RAAS*

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp)*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte.

L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Rasitrio a causa del rischio di fallimento terapeutico.

L'uso concomitante richiede cautela

- *Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

- *Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione dei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

- *Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- *Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna interazione

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) o cimetidina (\uparrow 19%) ha prodotto una variazione della C_{max} o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la C_{max} di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazione con succo di pompelmo).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

Nessuna interazione

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

Informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Uso non raccomandato

- *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Richiesta cautela con l'uso concomitante

- *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

- *Amantadina*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

- *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

- *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

- *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

- *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

- *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

- *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

- *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

- *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

- *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

- *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

- *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmie indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

- *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

- *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

- *Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasitrio devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasitrio non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina aldosterone sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Rasitrio non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasitrio è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasitrio deve essere interrotto appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasitrio durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasitrio è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasitrio.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die e di idroclorotiazide 4 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con Rasitrio possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, sonnolenza, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Associazione aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Il profilo di sicurezza di Rasitrio presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasitrio e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Le informazioni di sicurezza di Rasitrio in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti osservata con Rasitrio sono ipotensione e capogiri. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasitrio (aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Rasitrio.

Elenco delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse per aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Informazioni su Rasitrio

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico

L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. In uno studio controllato a breve termine verso associazioni duplici, l'incidenza di edema periferico è stata del 7,1% per Rasitrio rispetto all'8,0% per l'associazione aliskiren/amlodipina, al 4,1% per l'associazione amlodipina/idroclorotiazide e al 2,0% per l'associazione aliskiren/idroclorotiazide.

In uno studio controllato a breve termine con confronto attivo, l'incidenza di una qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata a ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino al 3,7% con le associazioni duplici. Nei pazienti di età ≥ 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino al 5,4% con le duplici associazioni.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Altre reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasitrio, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie cardiache	
Comune	Capogiro
Non comune	Palpitazioni, edema periferico
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
Raro	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Esami diagnostici	
Comune	Iperkaliemia
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica

*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

**Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Esami di laboratorio: Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica: Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insonnia, sbalzi di umore (inclusa ansia), depressione
Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sonnolenza, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	
Comune	Palpitazioni
Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, rinite
Molto raro	Tosse

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, nausea
Non comune	Vomito, dispepsia, modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi), bocca secca
Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema
Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Gonfiore delle caviglie
Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, lombalgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema, affaticamento
Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasitrio. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasitrio dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo della combinazione di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasitrio, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina; codice ATC C09XA54

Rasitrio associa tre principi attivi antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina, l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti e l'idroclorotiazide alla classe dei diuretici tiazidici. Quando associati, gli effetti consolidati dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della vasodilatazione mediata dai canali del calcio e dell'escrezione del cloruro di sodio hanno come risultato una riduzione della pressione arteriosa di grado più ampio rispetto a ciascuna duplice associazione.

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione una volta al giorno di Rasitrio ha indotto riduzioni clinicamente significative della pressione sia sistolica che diastolica, che sono state mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. Con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è stata osservata una più ampia riduzione della pressione arteriosa per Rasitrio rispetto a ciascuna duplice associazione ad ogni ora incluse le ore iniziali del mattino.

Rasitrio è stato studiato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo in 1.181 pazienti dei quali 773 erano stati classificati al basale moderatamente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta 160-180 mmHg) e 408 gravemente ipertesi (pressione sistolica media in posizione seduta >180 mmHg). Un grande numero di pazienti era obeso (49%) e oltre il 14% della popolazione totale aveva il diabete. Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto la triplice associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o la duplice associazione di aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Dopo 4 settimane i pazienti sono stati sottoposti a titolazione forzata a dosi maggiori per altre 4 settimane di trattamento in doppio cieco con aliskiren/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

In questo studio Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg in pazienti con ipertensione da moderata a grave, ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) statisticamente significative rispetto al basale di 37,9/20,6 mmHg rispetto a 31,4/18,0 mmHg con l'associazione di aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). Nei pazienti con ipertensione grave (PAS \geq 180 mmHg), la riduzione della pressione arteriosa rispetto al basale per Rasitrio e per le duplici associazioni è stata rispettivamente 49,5/22,5 mmHg rispetto a 38,1/17,6 mmHg con l'associazione aliskiren/amlodipina (300/10 mg), a 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e a 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg). In un sottogruppo di 588 pazienti in cui i pazienti >65 anni erano poco rappresentati e quelli di età >75 anni erano molto poco rappresentati, l'associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide (300/10/25 mg) ha determinato una riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 39,7/21,1 mmHg rispetto al basale, in confronto a 31,3/18,74 mmHg per aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg per aliskiren/idroclorotiazide (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg per amlodipina/idroclorotiazide (10/25 mg) (il sottogruppo è costituito da pazienti senza letture aberranti, definite come una differenza tra le letture della pressione arteriosa sistolica (PAS) \geq 10 mmHg al basale o all'endpoint). L'effetto di Rasitrio è stato osservato entro una settimana dall'inizio della terapia. Nei pazienti con ipertensione da moderata a grave l'effetto antipertensivo è risultato indipendente dall'età, sesso, etnia, indice di massa corporea e disturbi associati a sovrappeso (sindrome metabolica e diabete).

Rasitrio è stato associato ad una riduzione significativa dell'attività della renina plasmatica (PRA) (-34%) rispetto al basale, mentre la duplice associazione di amlodipina e idroclorotiazide ha prodotto un aumento della PRA (+170%). Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

In uno studio di sicurezza in aperto della durata da 28 a 54 settimane, l'efficacia è stata misurata come obiettivo secondario e Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 37,3/21,8 mmHg durante il periodo di trattamento da 28 a 54 settimane. L'efficacia di Rasitrio si è mantenuta per l'intero anno di trattamento, senza evidenza di perdita di effetto.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, della durata di 36 settimane in pazienti anziani con pressione arteriosa non controllata con aliskiren/HCTZ 300/25 mg (PAS \geq 140 mmHg), un'ulteriore riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa è stata osservata all'endpoint della settimana 36 per i pazienti che avevano ricevuto Rasitrio alla dose di 300/10/25 mg (da riduzioni di pressione sistolica media in posizione seduta/pressione diastolica media in posizione seduta di 15,0/8,6 mmHg alla settimana 22 a riduzioni di 30,8/14,1 mmHg alla settimana 36).

Negli studi clinici sinora conclusi Rasitrio è stato somministrato a più di 1.155 pazienti, inclusi 182 pazienti trattati per un anno o più. Il trattamento con Rasitrio a dosi fino a 300 mg/10 mg/25 mg è stato ben tollerato con un'incidenza complessiva di eventi avversi simile alle corrispondenti duplici associazioni, ad eccezione dell'ipotensione sintomatica. In uno studio controllato di breve durata l'incidenza di qualsiasi reazione avversa potenzialmente correlata all'ipotensione è stata del 4,9% con Rasitrio e fino a 3,7% con le duplici associazioni. In pazienti di età \geq 65 anni l'incidenza è stata del 10,2% con Rasitrio e fino a 5,4% con le duplici associazioni.

L'incidenza degli eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età (ad eccezione dell'ipotensione sintomatica), indice di massa corporea, razza o etnia. Gli eventi avversi sono stati di solito di natura lieve e transitoria. Sono disponibili dati molto limitati di sicurezza per pazienti di età $>$ 75 anni o per pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari di natura maggiore. L'interruzione della terapia a causa di un evento avverso clinico si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rasitrio rispetto al 2,4% con aliskiren/amlodipina, allo 0,7% con aliskiren/idroclorotiazide e allo 2,7% con amlodipina/idroclorotiazide.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcio antagonista amlodipina e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi geriatriche di età pari o superiore a 65 anni e pazienti geriatriche di età pari o superiore a 75 anni (30% aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro ad eziologia ischemica, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate mediante volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m²) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,11 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 1,00, 1,23, test a due code $p=0,05$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (37,9% versus 30,2%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,0% versus 12,1%), iperkaliemia (38,9% versus 28,8%), eventi correlati all'ipotensione (19,7% versus 16,2%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,6%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

Amlodipina

La componente amlodipina di Rasitrio inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con ipertensione

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del simporto di Na⁺ Cl⁻, per competizione con il sito del Cl⁻, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasitrio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di una compressa di associazione fissa di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide, le concentrazioni di picco sono state raggiunte entro 1-2 ore per aliskiren, entro 8 ore per l'amlodipina e entro 2-3 ore per l'idroclorotiazide. La velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide dopo somministrazione di una compressa di associazione fissa sono risultate simili a quando erano somministrati come singole monoterapie.

I risultati di uno studio sull'effetto dell'interazione di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300/10/25 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa dell'associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. Il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina o di idroclorotiazide presente nella compressa dell'associazione fissa.

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la C_{max} del 76% e l'AUC_{0-tau} del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi (di 6-17 anni di età) trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I dati disponibili non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

Amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

Linearità

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore).

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escretata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Linearità

L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo terapeutico.

Popolazioni speciali

Rasitrio è un efficace trattamento antipertensivo somministrato una volta al giorno in pazienti adulti, indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

Compromissione renale

Per la presenza dell'idroclorotiazide, Rasitrio è controindicato nei pazienti con anuria o compromissione renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Come è prevedibile per un composto che si elimina quasi esclusivamente per via renale, la funzione renale ha un marcato effetto sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

Compromissione epatica

Rasitrio è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti geriatrici

Non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica dopo somministrazione di Rasitrio in pazienti geriatrici. Quando somministrato da solo, l'AUC di aliskiren è maggiore del 50% nei soggetti geriatrici (>65 anni) rispetto ai giovani. Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti geriatrici la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Pertanto si raccomanda particolare cautela quando Rasitrio è somministrato in pazienti di età pari e superiore a 65 anni ed estrema cautela nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani. Non vi sono dati specifici sull'effetto dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata studiata la farmacocinetica di Rasiltrio. È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Aliskiren/idroclorotiazide e aliskiren/amlodipina

Non sono stati condotti studi non-clinici di tossicologia specifici per Rasiltrio da solo in quanto questi studi sono stati condotti per i singoli componenti.

I profili tossicologici dell'associazione di aliskiren/idroclorotiazide e di aliskiren/amlodipina sono stati ben caratterizzati in studi preclinici. Entrambe le associazioni sono state generalmente ben tollerate nel ratto. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con i singoli componenti.

Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non-clinicamente.

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Idroclorotiazide

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

L'idroclorotiazide non ha avuto effetti avversi sulla fertilità di topi e di ratti di entrambi i sessi in studi dove queste specie erano state esposte, attraverso la dieta, rispettivamente a dosi fino a 100 e 4 mg/kg/die, prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza. Nel topo e nel ratto queste dosi di idroclorotiazide rappresentano rispettivamente 19 e 1,5 volte la massima dose raccomandata per l'uomo sulla base di mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 25 mg/die e un paziente di 60 kg.)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
2 anni

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:
Confezione singola contenente 30, 90 compresse
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa
(2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/049-060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

• **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio ALTITUDE, che includa la fase di 1 anno di estensione di sicurezza che copra i risultati della fase di trattamento attivo relativi alle 2 diverse date di cut-off.	31 Ottobre 2013

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA
(blister divisibile per dose unitaria)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/001	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 compresse (blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)
EU/1/11/730/005	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - SENZA BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/012	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49) compresse.
Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49x1) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/012	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA
(blister divisibile per dose unitaria)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/013	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 compresse (blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)
EU/1/11/730/017	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/024	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49) compresse.
Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49x1) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/024	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA
(blister divisibile per dose unitaria)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/025	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 compresse (blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)
EU/1/11/730/029	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/036	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - CON BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49) compresse.
Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49x1) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/036	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA
(blister divisibile per dose unitaria)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/037	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 compresse (blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)
EU/1/11/730/041	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/048	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49) compresse.
Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49x1) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/048	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA
(blister divisibile per dose unitaria)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/049	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 compresse (blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)
EU/1/11/730/053	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - SENZA BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/060	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 98 (2 confezioni da 49 compresse rivestite con film) - CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato), 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49) compresse.
Confezione multipla contenente 98 (2 confezioni da 49x1) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/730/060	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio
3. Come prendere Rasitrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasitrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve

Che cos'è Rasitrio

Rasitrio contiene tre principi attivi denominati aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

- Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.
- L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

A che cosa serve Rasitrio

Rasitrio è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti che hanno la pressione già controllata da aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide presi come medicinali separati somministrati contemporaneamente. Questi pazienti possono quindi beneficiare dall'assunzione di un'unica compressa contenente tutte e tre le sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio

Non prenda Rasitrio

- se è allergico ad aliskiren, ad amlodipina, ad altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio), a idroclorotiazide, a medicinali derivati della sulfonamide (medicinali per il trattamento di infezioni toraciche o urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Rasitrio e chieda consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren,
 - angioedema ereditario,
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Rasitrio anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi epatici.
- se soffre di gravi problemi renali.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se il livello di potassio nel sangue è troppo basso nonostante il trattamento.
- se il livello di sodio nel sangue è troppo basso
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica),
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine),
 - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha la pressione del sangue molto bassa.
- se soffre di shock, incluso shock cardiogeno.
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica).
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasitrio e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasitrio:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasitrio e si rivolga al medico.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se sta seguendo una dieta povera di sale.
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi), compreso se è stato sottoposto a trapianto di rene o soffre di restringimento o blocco delle arterie renali.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato).
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).

- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata “lupus” o “LES”).
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina II” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha 65 anni o più di 65 anni (vedere il paragrafo Anziani (65 anni o più di 65 anni) sotto).
- se ha segni e sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, debolezza, pressione del sangue bassa, diminuzione del flusso di urina, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell’idroclorotiazide (contenuta in Rasitrio).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall’assunzione di Rasitrio. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Rasitrio non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Bambini ed adolescenti

L’uso di Rasitrio non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Anziani

Deve informare il suo medico se ha 65 anni o più di 65 anni perché potrebbe essere più suscettibile ad effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue (vedere paragrafo 4 per i possibili effetti collaterali). Il suo medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei. Se ha 75 anni o più di 75 anni, il suo medico potrebbe voler monitorare la sua pressione del sangue con maggiore frequenza.

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

Altri medicinali e Rasitrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Rasitrio e informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, ad es. artrite reumatoide o dermatite atopica).
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per trattare le infezioni fungine).
 - chinidina (un medicinale usato per correggere il ritmo cardiaco).
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
 - medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
 - medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
 - medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
 - medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
 - ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine.
 - verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.
 - claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni.
 - amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale.
 - atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato.
 - furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
 - medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
 - rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni.
 - erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore.
 - antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni).
 - diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci.
 - ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali.
 - litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
 - alcuni lassativi.
 - medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
 - digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
 - vitamina D e sali di calcio.
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- steroidi.
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- medicinali per l'artrite.
- medicinali per il trattamento dell'ulcera e dell'infiammazione esofagea (ad es. carbenoxolone).
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo, amfotericina o penicillina G.

Rasitrio con cibi e bevande

Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Per la presenza dell'idroclorotiazide contenuta in Rasitrio, se assume alcolici mentre è in trattamento con questo medicinale, può avere un aumento della sensazione di capogiro quando è in piedi, specialmente quando si alza da una posizione seduta.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasitrio). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasitrio prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasitrio. Rasitrio non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasitrio non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro e di sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Rasitrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasitrio è una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Rasitrio di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasitrio, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Rasitrio

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati segnalati per Rasitrio sono:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- capogiro
- pressione bassa
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).

Se ha questi sintomi all'inizio del trattamento, informi immediatamente il medico:

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasitrio svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione bassa. I pazienti di 65 anni o più di 65 anni sono più suscettibili agli effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue. Negli studi clinici la pressione bassa del sangue è stata osservata più frequentemente nei pazienti che assumevano Rasitrio piuttosto che in quelli che assumevano solo la doppia combinazione di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide (vedere paragrafo 2).

I seguenti effetti indesiderati, che possono essere gravi, sono stati riportati con medicinali contenenti aliskiren, amlodipina o idroclorotiazide da soli.

Aliskiren

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi (frequenza non nota):

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi (*può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).

Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:

- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri.
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (segni di disordini epatici).

Possibili effetti indesiderati

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri.

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- reazione cutanea (può essere anche un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere gli effetti indesiderati riportati di seguito come “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- gravi reazioni cutanee (necrolisi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue
- palpitazioni
- tosse
- prurito, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato).

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- angioedema (i sintomi possono includere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiro)
- aumento della creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema).

Amlodipina

Nei pazienti in trattamento con amlodipina da sola, sono stati riportati i seguenti:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- sonnolenza
- capogiro
- mal di testa (specialmente all’inizio del trattamento)
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- gonfiore delle caviglie
- gonfiore
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco).

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- pressione bassa
- mancanza di respiro
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- prurito; eruzione cutanea
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore articolare
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- dolore alla schiena
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- confusione.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- reazione allergica con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o ad ingoiare, capogiro
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare

- infiammazione dei vasi sanguigni
- tosse
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- disturbi del fegato che possono verificarsi insieme con pelle e occhi gialli o urine di colore scuro
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore della faccia, delle mani e piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua)
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche su labbra, occhi o bocca; secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione; eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole.

Idroclorotiazide

In pazienti trattati con idroclorotiazide da sola, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, tuttavia la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

Molto comune (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- alti livelli di calcio nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- disturbi del sonno
- capogiri
- mal di testa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della vista
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- diarrea
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- zucchero nelle urine.

Molto raro (possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000)

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- debolezza
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia)
- febbre.

Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico. Può aver bisogno di interrompere Rasitrio.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Rasitrio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare le compresse di Rasitrio nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rasitrio

- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg/5 mg/12,5 mg di Rasitrio contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rasitrio e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film da 150 mg/5 mg/12,5 mg di Rasitrio sono di colore bianco violaceo, di forma ovale, con impresso su un lato "YIY" e "NVR" sull'altro.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56, 98 compresse in blister calendario. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) in blister calendario.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 30 o 90 compresse in blister.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 56x1 compressa in blister divisibile per dose unitaria. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibile per dose unitaria.

Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio
3. Come prendere Rasitrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasitrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve

Che cos'è Rasitrio

Rasitrio contiene tre principi attivi denominati aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

- Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.
- L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

A che cosa serve Rasitrio

Rasitrio è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti che hanno la pressione già controllata da aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide presi come medicinali separati somministrati contemporaneamente. Questi pazienti possono quindi beneficiare dall'assunzione di un'unica compressa contenente tutte e tre le sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio

Non prenda Rasitrio

- se è allergico ad aliskiren, ad amlodipina, ad altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio), a idroclorotiazide, a medicinali derivati della sulfonamide (medicinali per il trattamento di infezioni toraciche o urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Rasitrio e chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren,
 - angioedema ereditario,
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Rasitrio anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi epatici.
- se soffre di gravi problemi renali.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se il livello di potassio nel sangue è troppo basso nonostante il trattamento.
- se il livello di sodio nel sangue è troppo basso
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica),
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine),
 - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha la pressione del sangue molto bassa.
- se soffre di shock, incluso shock cardiogeno.
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica).
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasitrio e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasitrio:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasitrio e si rivolga al medico.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se sta seguendo una dieta povera di sale.
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi), compreso se è stato sottoposto a trapianto di rene o soffre di restringimento o blocco delle arterie renali.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato).
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).

- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata “lupus” o “LES”).
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina II” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha 65 anni o più di 65 anni (vedere il paragrafo Anziani (65 anni o più di 65 anni) sotto).
- se ha segni e sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, debolezza, pressione del sangue bassa, diminuzione del flusso di urina, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell’idroclorotiazide (contenuta in Rasitrio).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall’assunzione di Rasitrio. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Rasitrio non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Bambini ed adolescenti

L’uso di Rasitrio non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Anziani

Deve informare il suo medico se ha 65 anni o più di 65 anni perché potrebbe essere più suscettibile ad effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue (vedere paragrafo 4 per i possibili effetti collaterali). Il suo medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei. Se ha 75 anni o più di 75 anni, il suo medico potrebbe voler monitorare la sua pressione del sangue con maggiore frequenza.

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

Altri medicinali e Rasitrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Rasitrio e informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, ad es. artrite reumatoide o dermatite atopica).
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per trattare le infezioni fungine).
 - chinidina (un medicinale usato per correggere il ritmo cardiaco).
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
 - medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
 - medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
 - medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
 - medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
 - ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine.
 - verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.
 - claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni.
 - amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale.
 - atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato.
 - furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
 - medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
 - rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni.
 - erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore.
 - antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni).
 - diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci.
 - ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali.
 - litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
 - alcuni lassativi.
 - medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
 - digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
 - vitamina D e sali di calcio.
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- steroidi.
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- medicinali per l'artrite.
- medicinali per il trattamento dell'ulcera e dell'infiammazione esofagea (ad es. carbenoxolone).
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo, amfotericina o penicillina G.

Rasitrio con cibi e bevande

Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Per la presenza dell'idroclorotiazide contenuta in Rasitrio, se assume alcolici mentre è in trattamento con questo medicinale, può avere un aumento della sensazione di capogiro quando è in piedi, specialmente quando si alza da una posizione seduta.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasitrio). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasitrio prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasitrio. Rasitrio non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasitrio non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro e di sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Rasitrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasitrio è una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Rasitrio di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasitrio, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Rasitrio

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati segnalati per Rasitrio sono:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- capogiro
- pressione bassa
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).

Se ha questi sintomi all'inizio del trattamento, informi immediatamente il medico:

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasitrio svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione bassa. I pazienti di 65 anni o più di 65 anni sono più suscettibili agli effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue. Negli studi clinici la pressione bassa del sangue è stata osservata più frequentemente nei pazienti che assumevano Rasitrio piuttosto che in quelli che assumevano solo la doppia combinazione di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide (vedere paragrafo 2).

I seguenti effetti indesiderati, che possono essere gravi, sono stati riportati con medicinali contenenti aliskiren, amlodipina o idroclorotiazide da soli.

Aliskiren

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi (frequenza non nota):

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi (*può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).

Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:

- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri.
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (segni di disordini epatici).

Possibili effetti indesiderati

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri.

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- reazione cutanea (può essere anche un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere gli effetti indesiderati riportati di seguito come “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- gravi reazioni cutanee (necrolisi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue
- palpitazioni
- tosse
- prurito, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato).

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- angioedema (i sintomi possono includere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiro)
- aumento della creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema).

Amlodipina

Nei pazienti in trattamento con amlodipina da sola, sono stati riportati i seguenti:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- sonnolenza
- capogiro
- mal di testa (specialmente all’inizio del trattamento)
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- gonfiore delle caviglie
- gonfiore
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco).

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- pressione bassa
- mancanza di respiro
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- prurito; eruzione cutanea
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore articolare
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- dolore alla schiena
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- confusione.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- reazione allergica con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o ad ingoiare, capogiro
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare

- infiammazione dei vasi sanguigni
- tosse
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- disturbi del fegato che possono verificarsi insieme con pelle e occhi gialli o urine di colore scuro
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore della faccia, delle mani e piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua)
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche su labbra, occhi o bocca; secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione; eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole.

Idroclorotiazide

In pazienti trattati con idroclorotiazide da sola, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, tuttavia la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

Molto comune (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- alti livelli di calcio nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- disturbi del sonno
- capogiri
- mal di testa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della vista
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- diarrea
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- zucchero nelle urine.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

- debolezza
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia)
- febbre.

Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico. Può aver bisogno di interrompere Rasitrio.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Rasitrio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare le compresse di Rasitrio nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rasitrio

- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/5 mg/12,5 mg di Rasitrio contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rasitrio e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film da 300 mg/5 mg/12,5 mg di Rasitrio sono di colore rosa chiaro, di forma ovale, con impresso su un lato "LIL" e "NVR" sull'altro.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56, 98 compresse in blister calendario. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) in blister calendario.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 30 o 90 compresse in blister.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 56x1 compressa in blister divisibile per dose unitaria. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibile per dose unitaria.

Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio
3. Come prendere Rasitrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasitrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve

Che cos'è Rasitrio

Rasitrio contiene tre principi attivi denominati aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

- Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.
- L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

A che cosa serve Rasitrio

Rasitrio è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti che hanno la pressione già controllata da aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide presi come medicinali separati somministrati contemporaneamente. Questi pazienti possono quindi beneficiare dall'assunzione di un'unica compressa contenente tutte e tre le sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio

Non prenda Rasitrio

- se è allergico ad aliskiren, ad amlodipina, ad altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio), a idroclorotiazide, a medicinali derivati della sulfonamide (medicinali per il trattamento di infezioni toraciche o urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Rasitrio e chieda consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren,
 - angioedema ereditario,
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Rasitrio anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi epatici.
- se soffre di gravi problemi renali.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se il livello di potassio nel sangue è troppo basso nonostante il trattamento.
- se il livello di sodio nel sangue è troppo basso
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica),
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine),
 - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha la pressione del sangue molto bassa.
- se soffre di shock, incluso shock cardiogeno.
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica).
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasitrio e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasitrio:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasitrio e si rivolga al medico.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se sta seguendo una dieta povera di sale.
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi), compreso se è stato sottoposto a trapianto di rene o soffre di restringimento o blocco delle arterie renali.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato).
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).

- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata “lupus” o “LES”).
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina II” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha 65 anni o più di 65 anni (vedere il paragrafo Anziani (65 anni o più di 65 anni) sotto).
- se ha segni e sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, debolezza, pressione del sangue bassa, diminuzione del flusso di urina, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell’idroclorotiazide (contenuta in Rasitrio).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall’assunzione di Rasitrio. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Rasitrio non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Bambini ed adolescenti

L’uso di Rasitrio non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Anziani

Deve informare il suo medico se ha 65 anni o più di 65 anni perché potrebbe essere più suscettibile ad effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue (vedere paragrafo 4 per i possibili effetti collaterali). Il suo medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei. Se ha 75 anni o più di 75 anni, il suo medico potrebbe voler monitorare la sua pressione del sangue con maggiore frequenza.

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

Altri medicinali e Rasitrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Rasisrio e informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, ad es. artrite reumatoide o dermatite atopica).
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per trattare le infezioni fungine).
 - chinidina (un medicinale usato per correggere il ritmo cardiaco).
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
 - medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
 - medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
 - medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
 - medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
 - ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine.
 - verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.
 - claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni.
 - amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale.
 - atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato.
 - furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
 - medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
 - rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni.
 - erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore.
 - antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni).
 - diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci.
 - ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali.
 - litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
 - alcuni lassativi.
 - medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
 - digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
 - vitamina D e sali di calcio.
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- steroidi.
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- medicinali per l'artrite.
- medicinali per il trattamento dell'ulcera e dell'infiammazione esofagea (ad es. carbenoxolone).
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo, amfotericina o penicillina G.

Rasitrio con cibi e bevande

Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Per la presenza dell'idroclorotiazide contenuta in Rasitrio, se assume alcolici mentre è in trattamento con questo medicinale, può avere un aumento della sensazione di capogiro quando è in piedi, specialmente quando si alza da una posizione seduta.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasitrio). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasitrio prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasitrio. Rasitrio non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasitrio non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro e di sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Rasitrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasitrio è una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Rasitrio di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasitrio, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Rasitrio

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati segnalati per Rasitrio sono:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- capogiro
- pressione bassa
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).

Se ha questi sintomi all'inizio del trattamento, informi immediatamente il medico:

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasitrio svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione bassa. I pazienti di 65 anni o più di 65 anni sono più suscettibili agli effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue. Negli studi clinici la pressione bassa del sangue è stata osservata più frequentemente nei pazienti che assumevano Rasitrio piuttosto che in quelli che assumevano solo la doppia combinazione di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide (vedere paragrafo 2).

I seguenti effetti indesiderati, che possono essere gravi, sono stati riportati con medicinali contenenti aliskiren, amlodipina o idroclorotiazide da soli.

Aliskiren

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi (frequenza non nota):

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi (*può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).

Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:

- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri.
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (segni di disordini epatici).

Possibili effetti indesiderati

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri.

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- reazione cutanea (può essere anche un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere gli effetti indesiderati riportati di seguito come “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- gravi reazioni cutanee (necrosi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue
- palpitazioni
- tosse
- prurito, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato).

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- angioedema (i sintomi possono includere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiro)
- aumento della creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema).

Amlodipina

Nei pazienti in trattamento con amlodipina da sola, sono stati riportati i seguenti:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- sonnolenza
- capogiro
- mal di testa (specialmente all’inizio del trattamento)
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- gonfiore delle caviglie
- gonfiore
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco).

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- pressione bassa
- mancanza di respiro
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- prurito; eruzione cutanea
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore articolare
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- dolore alla schiena
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- confusione.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- reazione allergica con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o ad ingoiare, capogiro
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare

- infiammazione dei vasi sanguigni
- tosse
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- disturbi del fegato che possono verificarsi insieme con pelle e occhi gialli o urine di colore scuro
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore della faccia, delle mani e piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua)
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche su labbra, occhi o bocca; secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione; eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole.

Idroclorotiazide

In pazienti trattati con idroclorotiazide da sola, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, tuttavia la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

Molto comune (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- alti livelli di calcio nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- disturbi del sonno
- capogiri
- mal di testa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della vista
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- diarrea
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- zucchero nelle urine.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

- debolezza
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia)
- febbre.

Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico. Può aver bisogno di interrompere Rasitrio.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Rasitrio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare le compresse di Rasitrio nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rasitrio

- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/5 mg/25 mg di Rasitrio contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 5 mg di amlodipina (come besilato) e 25 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido nero (E172), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rasitrio e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film da 300 mg/5 mg/25 mg di Rasitrio sono di colore arancio pallido marrone, di forma ovale, con impresso su un lato "OIO" e "NVR" sull'altro.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56, 98 compresse in blister calendario. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) in blister calendario.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 30 o 90 compresse in blister.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 56x1 compressa in blister divisibile per dose unitaria. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibile per dose unitaria.

Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio
3. Come prendere Rasitrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasitrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve

Che cos'è Rasitrio

Rasitrio contiene tre principi attivi denominati aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

- Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.
- L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

A che cosa serve Rasitrio

Rasitrio è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti che hanno la pressione già controllata da aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide presi come medicinali separati somministrati contemporaneamente. Questi pazienti possono quindi beneficiare dall'assunzione di un'unica compressa contenente tutte e tre le sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasisitrio

Non prenda Rasisitrio

- se è allergico ad aliskiren, ad amlodipina, ad altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio), a idroclorotiazide, a medicinali derivati della sulfonamide (medicinali per il trattamento di infezioni toraciche o urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Rasisitrio e chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren,
 - angioedema ereditario,
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Rasisitrio anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi epatici.
- se soffre di gravi problemi renali.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se il livello di potassio nel sangue è troppo basso nonostante il trattamento.
- se il livello di sodio nel sangue è troppo basso
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica),
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine),
 - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha la pressione del sangue molto bassa.
- se soffre di shock, incluso shock cardiogeno.
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica).
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasisitrio e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasisitrio:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasisitrio e si rivolga al medico.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se sta seguendo una dieta povera di sale.
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi), compreso se è stato sottoposto a trapianto di rene o soffre di restringimento o blocco delle arterie renali.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasisitrio è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato).
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).

- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata “lupus” o “LES”).
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina II” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha 65 anni o più di 65 anni (vedere il paragrafo Anziani (65 anni o più di 65 anni) sotto).
- se ha segni e sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, debolezza, pressione del sangue bassa, diminuzione del flusso di urina, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell’idroclorotiazide (contenuta in Rasitrio).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall’assunzione di Rasitrio. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Rasitrio non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Bambini ed adolescenti

L’uso di Rasitrio non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Anziani

Deve informare il suo medico se ha 65 anni o più di 65 anni perché potrebbe essere più suscettibile ad effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue (vedere paragrafo 4 per i possibili effetti collaterali). Il suo medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei. Se ha 75 anni o più di 75 anni, il suo medico potrebbe voler monitorare la sua pressione del sangue con maggiore frequenza.

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

Altri medicinali e Rasitrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Rasisrio e informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, ad es. artrite reumatoide o dermatite atopica).
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per trattare le infezioni fungine).
 - chinidina (un medicinale usato per correggere il ritmo cardiaco).
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
 - medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
 - medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
 - medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
 - medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
 - ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine.
 - verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.
 - claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni.
 - amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale.
 - atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato.
 - furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
 - medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
 - rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni.
 - erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore.
 - antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni).
 - diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci.
 - ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali.
 - litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
 - alcuni lassativi.
 - medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
 - digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
 - vitamina D e sali di calcio.
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- steroidi.
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- medicinali per l'artrite.
- medicinali per il trattamento dell'ulcera e dell'infiammazione esofagea (ad es. carbenoxolone).
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo, amfotericina o penicillina G.

Rasitrio con cibi e bevande

Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Per la presenza dell'idroclorotiazide contenuta in Rasitrio, se assume alcolici mentre è in trattamento con questo medicinale, può avere un aumento della sensazione di capogiro quando è in piedi, specialmente quando si alza da una posizione seduta.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasitrio). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasitrio prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasitrio. Rasitrio non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasitrio non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro e di sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Rasitrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasitrio è una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Rasitrio di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasitrio, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Rasitrio

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati segnalati per Rasitrio sono:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- capogiro
- pressione bassa
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).

Se ha questi sintomi all'inizio del trattamento, informi immediatamente il medico:

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasitrio svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione bassa. I pazienti di 65 anni o più di 65 anni sono più suscettibili agli effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue. Negli studi clinici la pressione bassa del sangue è stata osservata più frequentemente nei pazienti che assumevano Rasitrio piuttosto che in quelli che assumevano solo la doppia combinazione di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide (vedere paragrafo 2).

I seguenti effetti indesiderati, che possono essere gravi, sono stati riportati con medicinali contenenti aliskiren, amlodipina o idroclorotiazide da soli.

Aliskiren

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi (frequenza non nota):

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi (*può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).

Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:

- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri.
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (segni di disordini epatici).

Possibili effetti indesiderati

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri.

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- reazione cutanea (può essere anche un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere gli effetti indesiderati riportati di seguito come “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- gravi reazioni cutanee (necrosi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue
- palpitazioni
- tosse
- prurito, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato).

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- angioedema (i sintomi possono includere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiro)
- aumento della creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema).

Amlodipina

Nei pazienti in trattamento con amlodipina da sola, sono stati riportati i seguenti:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- sonnolenza
- capogiro
- mal di testa (specialmente all’inizio del trattamento)
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- gonfiore delle caviglie
- gonfiore
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco).

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- pressione bassa
- mancanza di respiro
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- prurito; eruzione cutanea
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore articolare
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- dolore alla schiena
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- confusione.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- reazione allergica con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o ad ingoiare, capogiro
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare

- infiammazione dei vasi sanguigni
- tosse
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- disturbi del fegato che possono verificarsi insieme con pelle e occhi gialli o urine di colore scuro
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore della faccia, delle mani e piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua)
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche su labbra, occhi o bocca; secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione; eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole.

Idroclorotiazide

In pazienti trattati con idroclorotiazide da sola, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, tuttavia la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

Molto comune (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- alti livelli di calcio nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- disturbi del sonno
- capogiri
- mal di testa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della vista
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- diarrea
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- zucchero nelle urine.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

- debolezza
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia)
- febbre.

Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico. Può aver bisogno di interrompere Rasitrio.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Rasitrio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare le compresse di Rasitrio nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rasitrio

- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/10 mg/12,5 mg di Rasitrio contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 10 mg di amlodipina (come besilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rasitrio e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film da 300 mg/10 mg/12,5 mg di Rasitrio sono di colore rosso chiaro, di forma ovale, con impresso su un lato "UIU" e "NVR" sull'altro.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56, 98 compresse in blister calendario. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) in blister calendario.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 30 o 90 compresse in blister.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 56x1 compressa in blister divisibile per dose unitaria. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibile per dose unitaria.

Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/amlodipina/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio
3. Come prendere Rasitrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasitrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rasitrio e a che cosa serve

Che cos'è Rasitrio

Rasitrio contiene tre principi attivi denominati aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

- Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.
- L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

A che cosa serve Rasitrio

Rasitrio è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti che hanno la pressione già controllata da aliskiren, amlodipina e idroclorotiazide presi come medicinali separati somministrati contemporaneamente. Questi pazienti possono quindi beneficiare dall'assunzione di un'unica compressa contenente tutte e tre le sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasitrio

Non prenda Rasitrio

- se è allergico ad aliskiren, ad amlodipina, ad altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio), a idroclorotiazide, a medicinali derivati della sulfonamide (medicinali per il trattamento di infezioni toraciche o urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Rasitrio e chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren,
 - angioedema ereditario,
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Rasitrio anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi epatici.
- se soffre di gravi problemi renali.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se il livello di potassio nel sangue è troppo basso nonostante il trattamento.
- se il livello di sodio nel sangue è troppo basso
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
 - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica),
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine),
 - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha la pressione del sangue molto bassa.
- se soffre di shock, incluso shock cardiogeno.
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica).
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasitrio e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasitrio:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasitrio e si rivolga al medico.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se sta seguendo una dieta povera di sale.
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi), compreso se è stato sottoposto a trapianto di rene o soffre di restringimento o blocco delle arterie renali.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato).
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).

- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata “lupus” o “LES”).
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina II” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se ha 65 anni o più di 65 anni (vedere il paragrafo Anziani (65 anni o più di 65 anni) sotto).
- se ha segni e sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, debolezza, pressione del sangue bassa, diminuzione del flusso di urina, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell’idroclorotiazide (contenuta in Rasitrio).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall’assunzione di Rasitrio. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Rasitrio non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Bambini ed adolescenti

L’uso di Rasitrio non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Anziani

Deve informare il suo medico se ha 65 anni o più di 65 anni perché potrebbe essere più suscettibile ad effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue (vedere paragrafo 4 per i possibili effetti collaterali). Il suo medico valuterà attentamente se Rasitrio è adatto a lei. Se ha 75 anni o più di 75 anni, il suo medico potrebbe voler monitorare la sua pressione del sangue con maggiore frequenza.

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

Altri medicinali e Rasitrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Rasisrio e informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, ad es. artrite reumatoide o dermatite atopica).
 - itraconazolo (un medicinale utilizzato per trattare le infezioni fungine).
 - chinidina (un medicinale usato per correggere il ritmo cardiaco).
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
 - medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
 - medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
 - medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
 - medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
 - ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine.
 - verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.
 - claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni.
 - amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale.
 - atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato.
 - furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
 - medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
 - rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni.
 - erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore.
 - antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni).
 - diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci.
 - ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali.
 - litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
 - alcuni lassativi.
 - medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
 - digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
 - vitamina D e sali di calcio.
 - una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
- un "bloccante del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- steroidi.
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- medicinali per l'artrite.
- medicinali per il trattamento dell'ulcera e dell'infiammazione esofagea (ad es. carbenoxolone).
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo, amfotericina o penicillina G.

Rasitrio con cibi e bevande

Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Per la presenza dell'idroclorotiazide contenuta in Rasitrio, se assume alcolici mentre è in trattamento con questo medicinale, può avere un aumento della sensazione di capogiro quando è in piedi, specialmente quando si alza da una posizione seduta.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasitrio). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasitrio prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasitrio. Rasitrio non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasitrio non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare una sensazione di capogiro e di sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Rasitrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasitrio è una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere questo medicinale insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Rasitrio di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasitrio, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Rasitrio

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati segnalati per Rasitrio sono:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- capogiro
- pressione bassa
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).

Se ha questi sintomi all'inizio del trattamento, informi immediatamente il medico:

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasitrio svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione bassa. I pazienti di 65 anni o più di 65 anni sono più suscettibili agli effetti collaterali legati alla pressione bassa del sangue. Negli studi clinici la pressione bassa del sangue è stata osservata più frequentemente nei pazienti che assumevano Rasitrio piuttosto che in quelli che assumevano solo la doppia combinazione di aliskiren/amlodipina, aliskiren/idroclorotiazide o amlodipina/idroclorotiazide (vedere paragrafo 2).

I seguenti effetti indesiderati, che possono essere gravi, sono stati riportati con medicinali contenenti aliskiren, amlodipina o idroclorotiazide da soli.

Aliskiren

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi (frequenza non nota):

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi (*può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).

Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:

- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri.
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (segni di disordini epatici).

Possibili effetti indesiderati

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri.

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- reazione cutanea (può essere anche un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere gli effetti indesiderati riportati di seguito come “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- gravi reazioni cutanee (necrolisi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue
- palpitazioni
- tosse
- prurito, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato).

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- angioedema (i sintomi possono includere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiro)
- aumento della creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema).

Amlodipina

Nei pazienti in trattamento con amlodipina da sola, sono stati riportati i seguenti:

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- sonnolenza
- capogiro
- mal di testa (specialmente all’inizio del trattamento)
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- gonfiore delle caviglie
- gonfiore
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco).

Non comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- pressione bassa
- mancanza di respiro
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- prurito; eruzione cutanea
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore articolare
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- dolore alla schiena
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- confusione.

Molto raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000*)

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- reazione allergica con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o ad ingoiare, capogiro
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare

- infiammazione dei vasi sanguigni
- tosse
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- disturbi del fegato che possono verificarsi insieme con pelle e occhi gialli o urine di colore scuro
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore della faccia, delle mani e piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua)
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche su labbra, occhi o bocca; secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione; eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole.

Idroclorotiazide

In pazienti trattati con idroclorotiazide da sola, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, tuttavia la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

Molto comune (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*)

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*)

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- alti livelli di calcio nel sangue
- alti livelli di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- disturbi del sonno
- capogiri
- mal di testa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della vista
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- diarrea
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- zucchero nelle urine.

Molto raro (possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000)

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- debolezza
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia)
- febbre.

Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico. Può aver bisogno di interrompere Rasitrio.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Rasitrio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare le compresse di Rasitrio nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rasitrio

- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/10 mg/25 mg di Rasitrio contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato), 10 mg di amlodipina (come besilato) e 25 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido nero (E172), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rasitrio e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film da 300 mg/10 mg/25 mg di Rasitrio sono di colore marrone, di forma ovale, con impresso su un lato "VIV" e "NVR" sull'altro.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56, 98 compresse in blister calendario. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) in blister calendario.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 30 o 90 compresse in blister.

Rasitrio è disponibile in confezioni contenenti 56x1 compressa in blister divisibile per dose unitaria. E' anche disponibile in confezioni multiple da 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibile per dose unitaria.

Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>