

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neregistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltai violetinės spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „YIY“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasitrio skirtas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams vietoje aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiais pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Pacientams, kasdien tuo pačiu metu kartu vartojantiems atskirų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido preparatų gydymą galima keisti Rasitrio tabletėje esančiu fiksuotų veikliųjų medžiagų dozių deriniu, kuriame yra tokios pat veikliųjų medžiagų dozės.

Fiksuotų dozių derinį galima skirti tik tuomet, kai padidinus kartu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų dozes nustatomas stabilus jų poveikis. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Įrodyta padidėjusi su hipotenzija susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Todėl, 65 metų ir vyresniems pacientams Rasitrio skirti atsargiai.

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė šios grupės pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Senyvi pacientai (75 metų ir vyresni)

Nepakanka duomenų apie Rasitrio vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Rasitrio turi būti skiriamas 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vartojant aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinius pavyko sureguliuoti kraujospūdį be lydinčių šalutinių poveikių, įskaitant hipotenziją. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (apskaičiuotas atitinkamas glomerulų filtracijos greitis (GFG) 89-60 ml/min/1,73 m² ir 59-30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija, bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Rasitrio kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Rasitrio reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga. Jokių amlodipino dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Rasitrio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užgeriant vandeniu. Rasitrio reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Rasitrio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems dimidropiridino dariniais arba kitiems sulfonamidų dariniais.
- Anksčiau pasireikusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremija, hiperkalcemija, simptominė hiperurikemija ir refrakterinė hipokalemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasitrio reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kito antihipertenzinio vaistinio preparato, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcijų, bet didesnis pavojus gresia pacientams sergantiems alergija ir astma.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusius hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinį (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB). Jei šiuos vaistinius preparatus būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir elektrolitus.

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Ypatingai atsargiai Rasitrio turi būti skiriamas 65 metų ir vyresniems pacientams. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu. Vartojant Rasitrio 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (75 metų ir vyresniems)

Nėra pakankamai veiksmingumo ir saugumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičiai bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie Rasitrio vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasitrio toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasitrio, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Rasitrio reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Rasitrio vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Rasitrio pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Nėra įrodymų, kad Rasitrio mažintų diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugotų nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna nesunkus, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Rasitrio skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų įskaitant kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Nėra duomenų apie vaisto poveikį hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), buvo atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba anurija (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės koreguoti nereikia.

Rasitrio, kaip ir kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Rasitrio patirties nėra, todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Rasitrio reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu pacientui yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, amlodipino, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrininei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Rasitrio gydymo metu, cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozę. Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra ir tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasitrio skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriančias aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasitrio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balsą, klostes ar gerklą, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Rasitrio metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireišimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar net po savičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasitrio sąveiką

Hipertenzija sergančių pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys nerodo jokių kliniškai reikšmingų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos (AUC) ir $C_{\max}$ rodiklių pokyčių, lyginant su atitinkamais rodikliais skiriant kartu dviejų veikliųjų medžiagų.

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Rasitrio skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Rasitrio kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių):

- *Dviguba RAAS blokada*

Aliskireno kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB) arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir šio derinio nerekomenduojama vartoti kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Stiprūs P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) $C_{\max}$ maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir $C_{\max}$ atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Rasitrio.

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios sąsų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamiliu (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamiliu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamiliu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių).

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireną skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenololiu digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %. Lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

Informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nerekomenduojama

- *Ličio preparatai*

Tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama. Jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Atsargiai vartoti su lydinčiais preparatais

- *Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

- *Amantadinas*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali didinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

- *Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto)*

Tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

- *Anticholinerginiai vaistiniai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai*

Preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

- *Vaistiniai preparatai podagrai gydyti*

Gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, gali tekti didinti probenecido ar sulfinpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

- *Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes)*

Dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

- *Vaistiniai preparatai, keičiantys natrį koncentraciją serume*

Hiponatremiją sukeliančių diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

- *Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinančią diazoksido poveikį.

- *Jonų apsikaitimo dervos*

Kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

- *Vitaminas D ir kalcio druskos*

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

- *Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

- *Citotoksiniai vaistiniai preparatai*

Tiazidai įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

- *Digoksinas ar rusmenės glikozidai*

Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos širdies aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

- *Metildopa*

Gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

- *Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo*

Dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

- *Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinas, adrenalinas)*

Hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amineus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasitrio skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi išpėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasitrio negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Rasitrio negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasitrio draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasitrio vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Rasitrio nerekomenduojama. Jeigu Rasitrio yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

Vaisingumas

Vartojant Rasitrio klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvūčių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir hidrochlorotiazido iki 4 mg/kg kūno svorio per parą dozę, žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasitrio retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sudėtinis aliskireno/amlodipino ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Toliau pateikti Rasitrio saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasitrio tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasitrio saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios pastebėtos Rasitrio sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir galvos svaigimas. Skiriant Rasitrio (aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų vartojant Rasitrio, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Nepageidaujamos aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido sukeltos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius nepageidaujamo poveikio dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Informacija apie Rasitrio

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipotenzija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: periferinė edema

Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliamą nepageidaujamą reakciją, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Trumpalaikio dvejomis veikliosiomis medžiagomis kontroliuojamo tyrimo duomenimis, periferinės edemos pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 7,1 %, lyginant su 8,0 % aliskireno/amlodipino, 4,1 % amlodipino/hidrochlorotiazido ir 2,0 % aliskireno/hidrochlorotiazido derinių vartojusiųjų grupėse.

Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasitrio, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų)

Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnio apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos

Širdies sutrikimai

Dažni: svaigulys

Nedažni: palpitacijos, periferinė edema

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: sunkios odos reakcijos įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN), burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė

Reti: angioneurozinė edema, eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimai

Dažni: hiperkalemija

Nedažni: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Reti: hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimas), atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB), vartojimo.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo ar angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, atsiradus galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patękus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito nedažnai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiančys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija. Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriamą 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	alerginės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti:	hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija
Reti:	sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	mieguistumas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje)
Nedažni:	tremoras, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė, hipesteziya, paresteziya
Labai reti:	raumenų tonuso padidėjimas, periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	
Nedažni:	regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)

Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Dažni:	palpitacija
Labai reti:	miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelių tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	veido ir kaklo paraudimas
Labai reti:	vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	dusulys, rinitas
Labai reti:	kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	pilvo skausmas, pykinimas
Nedažni:	vėmimas, dispepsija, sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą), burnos sausmė
Labai reti:	pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti:	hepatitas, gelta, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	plaukų slinkimas, purpura, odos išblyskimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, bėrimas, egzantema
Labai reti:	angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, <i>Stevens-Johnson'o</i> sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	čiurnų patinimas
Nedažni:	sąnarių skausmas, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	šlapinimosi sutrikimas, nikturija, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
Nedažni:	Impotencija, ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	edema, nuovargis
Nedažni:	krūtinės ląstos skausmas, astenija, skausmas, bendras negalavimas
Tyrimai	
Nedažni:	padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Rasitrio sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemia, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasitrio dėl antihipertenzinio aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio poveikio pasireikš hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireikš hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškos ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Gydymas

Jei perdozavus Rasitrio pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominį gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y. dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Povežiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gluconato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirensa). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai;
ATC kodas – C09XA54

Rasitrio sudėtyje yra trys veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Vartojant šių veikliųjų medžiagų derinį, dėl jungtinio poveikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimui, kalcio kanalų reguliuojamam kraujagyslių išsiplėtimui bei natrio chlorido ekskrecijai kraujospūdis sumažėja labiau nei vartojant atitinkamų dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą paskyrus Rasitrio, kliniškai reikšmingai sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujospūdis, ir toks poveikis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis monitoruojant kraujospūdį pastebėta, kad vartojant Rasitrio kraujospūdžio sumažėjimas kiekvieną valandą (įskaitant ir ankstyvo ryto valandas) buvo didesnis nei vartojant kurių nors dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Rasitrio poveikis buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 181 pacientas, iš jų 773 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis [vsSKS] 160-180 mmHg), o 408 pacientams – sunki hipertenzija (vsSKS >180 mmHg). Didelė dalis pacientų buvo nutukusių (49 %), o daugiau kaip 14 % visos tyrimo populiacijos sirgo diabetu. Per dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pirmąsias 4 savaites pacientams buvo skiriama trijų medžiagų aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (HCTZ) 150 mg/5 mg/12,5 mg derinys (N = 308) arba dviejų medžiagų aliskireno/HCTZ 150 mg/12,5 mg (N = 295), aliskireno/amlodipino 150 mg/5 mg (N = 282) ir amlodipino/HCTZ 5 mg/12,5 mg (N = 295) deriniai. Po 4 savaičių pacientams dozė buvo iš karto padidinta ir papildomas dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo 4 savaites buvo skiriama aliskireno/amlodipino/HCTZ 300 mg/10 mg/25 mg, aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg, aliskireno/amlodipino 300 mg/10 mg arba amlodipino/HCTZ 10 mg/25 mg.

Šio tyrimo duomenimis, paskyrus 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) nuo pradinio lygmens sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, t. y., 37,9/20,6 mmHg, lyginant su 31,4/18,0 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 28,0/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 30,8/17,0 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunki hipertenzija, grupėse. Sunkia hipertenzija (SKS ≥ 180 mmHg) sirgusiems pacientams Rasitrio ir dviejų medžiagų derinius vartojusiųjų grupėse kraujospūdis nuo pradinio lygio sumažėjo, atitinkamai, 49,5/22,5 mmHg palyginus su 38,1/17,6 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 33,2/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 39,9/17,8 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams. 588 pacientų pogrupio duomenimis, aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (300 mg/10 mg/25 mg) derinį vartojusiųjų grupėje sistolinis ir diastolinis kraujospūdis nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 39,7/21,1 mmHg palyginus su 31,3/18,74 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 25,5/12,5 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 29,2/16,4 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams (šiam pogrupyje buvo nedaug vyresnių kaip 65 metų ir labai nedaug vyresnių kaip 75 metų amžiaus pacientų; šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo neįprastų kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)). Rasitrio poveikis pastebėtas jau po pirmosios savaitės nuo gydymo pradžios. Kraujospūdį mažinantis poveikis vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija sirgusiems pacientams nepriklausė nuo jų amžiaus, lyties, rasės, kūno masės indekso ir su antsvoriu susijusių sutrikimų (metabolinio sindromo ir diabeto).

Rasitrio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiu nuo pradinės reikšmės plazmos renino aktyvumu (PRA) (-34 %), o tuo tarpu dviejų medžiagų amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio vartojimas PRA padidino (+170 %). Tokio skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė iki šiol nežinoma.

Vaisto saugumo tyrimo, kai vaisto atviru būdu buvo skiriama nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, metu kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas veiksmingumas. Skiriant 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) sumažėjo 37,3/21,8 mmHg. Veiksmingas Rasitrio poveikis išliko visą vienerių metų trukmės gydymo laikotarpį, duomenų apie poveikio susilpnėjimą nenustatyta.

Atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, veikliaisiais preparatais kontroliuotame, 36 savaičių trukmės tyrime dalyvavo 600 pacientų, kurių kraujospūdis buvo nepakankamai kontroliuojamas vartojant aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg (SKS ≥ 140 mmHg); šio tyrimo duomenimis, 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vartojusiems pacientams 36-ąją savaitę nustatytas kliniškai reikšmingai papildomai sumažėjęs kraujospūdis (nuo vsSKS/vsDKS sumažėjimo 15,0/8,6 mmHg 22-ąją savaitę iki sumažėjimo 30,8/14,1 mmHg 36-ąją savaitę).

Jau baigtų klinikinių tyrimų metu Rasitrio buvo skiriamas daugiau kaip 1 155 pacientams, iš jų 182 pacientams vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg/25 mg vaisto dozes, Rasitrio buvo gerai toleruojamas, o bendras nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiems pacientams, tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireišimą. Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis niekaip nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi (tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireiškimą), kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nepageidaujami reiškiniai paprastai buvo nesunkūs ir praeinantys. Duomenų apie vaisto saugumą vyresniems kaip 75 metų pacientams ir tiems, kurie serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, yra labai nedaug. Dėl kliniškai reikšmingo nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo gydymą nutraukė 3,6 % Rasitrio vartojusių pacientų, lyginant su 2,4 % aliskireno/amlodipino, 0,7 % aliskireno/hidrochlorotiazido ir 2,7 % amlodipino/hidrochlorotiazido vartojusiųjų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vartojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno virtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su hidrochlorotiazidu.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaitių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems 65 metų ar vyresniems pacientams ir labai senyviems 75 metų ar vyresniems pacientams (30 %) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaitių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 820 pacientų, kuriems buvo išeminės kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, duomenimis, bazinį gydymą vartojantiems pacientams paskyrus aliskireno ir lyginant su placebo nenustatyta jokių skilvelio remodeliavimo proceso pokyčių vertinant pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolinį tūrį.

Sudėtiniai mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo, pasikartojusio miokardo infarkto, insulto ir gaivinimo dėl staigios mirties dažnių rodikliai aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje buvo panašūs. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, reikšmingai dažniau pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugumai pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinama baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,11 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,00, 1,23, 2-kryptis $p = 0,05$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (37,9 % lyginant su 30,2 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (atitinkamai, 14,0 % ir 12,1 %), hiperkalemijos (38,9 % ir 28,8 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,7 % ir 16,2 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % ir 2,6 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra (žr. 4.4 skyrių).

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasitrio sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,03]; $p = 0,20$.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra natrio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja plazmos renino aktyvumas, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasitrio tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Pavartojus per burną fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, didžiausia aliskireno koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-2 valandų, didžiausia amlodipino koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 8 valandų, o didžiausia hidrochlorotiazido koncentracija – po 2-3 valandų. Pavartojus fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, šių veikliųjų medžiagų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į šiuos rodiklius medžiagų vartojant atskirais preparatais.

Maisto poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad vartojant fiksuotų 300 mg/10 mg/25 mg dozių derinio tabletę kartu su įprastu daug riebalų turinčiu maistu, aliskireno absorbcijos greitis ir apimtis iš fiksuotų dozių derinio tabletės sumažėjo panašiai tiek pat, kaip ir vartojant su maistu vien aliskireno. Maistas neturėjo jokio įtakos fiksuotų dozių derinio tabletės sudėtyje esančių amlodipino ir hidrochlorotiazido farmakokinetikai.

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujyje susidaro po 1-3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno $C_{\max}$ ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina $C_{\max}$ iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75-600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir $C_{\max}$ padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Turimi duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absolutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai ($T_{\max}$ apie 2 valandos).

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminu. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Biotransformacija ir eliminacija

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Tiesinis pobūdis

Vartojant terapinę dozę, vidutinio AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozės dydžiui.

Ypatingos pacientų grupės

Rasitrio yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės, mdeksa ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi sudėtyje yra hidrochlorotiazido, Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir $C_{\max}$ rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aliskireno negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug ($C_{\max}$ rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Kadangi hidrochlorotiazidas beveik išimtinai šalinamas pro inkstus, tikėtina, kad inkstų funkcija ženkliai įtakoja šios veikliosios medžiagos kinetikos rodiklius. Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrinio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

Senyvi pacientai

Duomenų apie vartojant Rasitrinio susidarančią sistemine ekspoziciją senyviems pacientams nėra. Skiriant vien aliskireno, jo AUC rodiklis senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų) yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Laikas, per kurį pasiekiamą didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikas. Todėl Rasitrinio rekomenduojama ypatingai atsargiai skirti 65 metų ir vyresniems pacientams, ir ypatingai atsargiai skirti 75 metų ar vyresniems pacientams (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių. Specifinių duomenų apie hidrochlorotiazido poveikį senyviems pacientams nėra.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Rasitrinio farmakokinetika nebuvo tirta. Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du kartus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino deriniai

Ikiklinikinių toksinio Rasitrinio poveikio tyrimų neatlikta, kadangi šie tyrimai atlikti kiekvienai veikliajai medžiagai atskirai.

Ikiklinikinių tyrimų metu išsamiai ištirtos aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino derinių toksinio poveikio savybės. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad abu šie deriniai paprastai buvo gerai toleruojami. 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamųjų derinių toksinio poveikio tyrimų duomenys atitiko kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai toksinio poveikio duomenis.

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato dozė, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Hidrochlorotiazidas

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, nepageidaujamo hidrochlorotiazido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaikingumui nenustatyta, kai buvo skiriamos geriamosios, atitinkamai, iki 100 mg/kg ir 4 mg/kg per parą preparato dozės prieš poravimąsi ir visą gestacijos laikotarpį. Šios pelėms ir žiurkėms skirtos hidrochlorotiazido dozės atitinka 19 kartų ir 1,5 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto rodiklį (skaičiavimams naudota per burną vartojama 25 mg paros dozė 60 kg sveriančiam pacientui).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
2 metai

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
2 metai

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletės.

Grupinė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/001-012

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. lapkričio mėn. 22 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai rožinės spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „LIL“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasitrio skirtas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams vietoje aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiais pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Pacientams, kasdien tuo pačiu metu kartu vartojantiems atskirų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido preparatų gydymą galima keisti Rasitrio tabletėje esančiu fiksuotų veikliųjų medžiagų dozių deriniu, kuriame yra tokios pat veikliųjų medžiagų dozės.

Fiksuotų dozių derinį galima skirti tik tuomet, kai padidinus kartu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų dozes nustatomas stabilus jų poveikis. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Įrodyta padidėjusi su hipotenzija susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Todėl, 65 metų ir vyresniems pacientams Rasitrio skirti atsargiai.

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė šios grupės pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Senyvi pacientai (75 metų ir vyresni)

Nepakanka duomenų apie Rasitrio vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Rasitrio turi būti skiriamas 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vartojant aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinius pavyko sureguliuoti kraujospūdį be lydinčių šalutinių poveikių, įskaitant hipotenziją. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (apskaičiuotas atitinkamas glomerulų filtracijos greitis (GFG) 89-60 ml/min/1,73 m² ir 59-30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija, bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Rasitrio reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga. Jokių amlodipino dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Rasitrio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Rasitrio reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Rasitrio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems dihidropiridino dariniais arba kitiems sulfonamidų dariniais.
- Anksčiau pasireiškusį angioneurozinę edema vartojant aliskireno.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremija, hiperkalcemija, simptominė hiperurikemija ir refrakterinė hipokalemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasitrio reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kito antihipertenzinio vaistinio preparato, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcijų, bet didesnis pavojus gresia pacientams sergantiems alergija ir astma.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusius hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinį (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB). Jei šiuos vaistinius preparatus būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir elektrolitus.

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Ypatingai atsargiai Rasitrio turi būti skiriamas 65 metų ir vyresniems pacientams. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu. Vartojant Rasitrio 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (75 metų ir vyresniems)

Nėra pakankamai veiksmingumo ir saugumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičiai bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie Rasitrio vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasitrio toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasitrio, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Rasitrio reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Rasitrio vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Rasitrio pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Nėra įrodymų, kad Rasitrio mažintų diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugotų nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna nesunkus, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Rasitrio skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų įskaitant kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Nėra duomenų apie vaisto poveikį hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), buvo atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba anurija (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės koreguoti nereikia.

Rasitrio, kaip ir kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Rasitrio patirties nėra, todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Rasitrio reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu pacientui yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, amlodipino, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrininei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Rasitrio gydymo metu, cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozę. Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra ir tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasitrio skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriančias aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasitrio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balsą, klostes ar gerklą, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Rasitrio metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireišimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar net po savačių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasitrio sąveiką

Hipertenzija sergančių pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys nerodo jokių kliniškai reikšmingų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos (AUC) ir $C_{\max}$ rodiklių pokyčių, lyginant su atitinkamais rodikliais skiriant kartu dviejų veikliųjų medžiagų.

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Rasitrio skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Rasitrio kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių):

- *Dviguba RAAS blokada*

Aliskireno kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB) arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir šio derinio nerekomenduojama vartoti kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Stiprūs P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai*

Vaistų vienkartinę dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) $C_{\max}$ maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir $C_{\max}$ atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Rasitrio.

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksiai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios sąsajų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių).

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireną skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenoliu digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %. Lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

Informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nerekomenduojama

- *Ličio preparatai*

Tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama. Jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Atsargiai vartoti su lydinčiais preparatais

- *Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

- *Amantadinas*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali didinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

- *Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto)*

Tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

- *Anticholinerginiai vaistiniai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai*

Preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

- *Vaistiniai preparatai podagrai gydyti*

Gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, gali tekti didinti probenecido ar sulfinpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

- *Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes)*

Dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

- *Vaistiniai preparatai, keičiantys natrį koncentraciją serume*

Hiponatremiją sukeliančių diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

- *Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

- *Jonų apsikaitimo dervos*

Kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

- *Vitaminas D ir kalcio druskos*

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

- *Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

- *Citotoksiniai vaistiniai preparatai*

Tiazidai įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

- *Digoksinas ar rusmenės glikozidai*

Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos širdies aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

- *Metildopa*

Gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

- *Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo*

Dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

- *Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinas, adrenalinas)*

Hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amineus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasitrio skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi išpėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasitrio negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Rasitrio negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasitrio draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasitrio vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Rasitrio nerekomenduojama. Jeigu Rasitrio yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

Vaisingumas

Vartojant Rasitrio klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir hidrochlorotiazido iki 4 mg/kg kūno svorio per parą dozę, žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasitrio retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sudėtinis aliskireno/amlodipino ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Toliau pateikti Rasitrio saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasitrio tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasitrio saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios pastebėtos Rasitrio sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir galvos svaigimas. Skiriant Rasitrio (aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų vartojant Rasitrio, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Nepageidaujamos aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido sukeltos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius nepageidaujamo poveikio dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Informacija apie Rasitrio

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipotenzija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: periferinė edema

Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliamą nepageidaujamą reakciją, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Trumpalaikio dvejomis veikliosiomis medžiagomis kontroliuojamo tyrimo duomenimis, periferinės edemos pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 7,1 %, lyginant su 8,0 % aliskireno/amlodipino, 4,1 % amlodipino/hidrochlorotiazido ir 2,0 % aliskireno/hidrochlorotiazido derinių vartojusiųjų grupėse.

Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasitrio, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų)

Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnių apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos

Širdies sutrikimai

Dažni: svaigulys

Nedažni: palpitacijos, periferinė edema

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: sunkios odos reakcijos įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN), burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė

Reti: angioneurozinė edema, eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimai

Dažni: hiperkalemija

Nedažni: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Reti: hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimas), atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB), vartojimo.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo ar angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, atsiradus galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patękus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito nedažnai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiančys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija. Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	alerginės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti:	hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija
Reti:	sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	mieguistumas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje)
Nedažni:	tremoras, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė, hipesteziya, paresteziya
Labai reti:	raumenų tonuso padidėjimas, periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	
Nedažni:	regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)

Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Dažni:	palpitacija
Labai reti:	miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelių tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	veido ir kaklo paraudimas
Labai reti:	vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	dusulys, rinitas
Labai reti:	kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	pilvo skausmas, pykinimas
Nedažni:	vėmimas, dispepsija, sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą), burnos sausmė
Labai reti:	pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti:	hepatitas, gelta, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	plaukų slinkimas, purpura, odos išblyškimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, bėrimas, egzantema
Labai reti:	angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, <i>Stevens-Johnson'o</i> sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	čiurnų patinimas
Nedažni:	sąnarių skausmas, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	šlapinimosi sutrikimas, nikturija, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni:	impotencija, ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	edema, nuovargis
Nedažni:	krūtinės ląstos skausmas, astenija, skausmas, bendras negalavimas
Tyrimai	
Nedažni:	padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Rasitrio sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemia, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarosios kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasitrio dėl antihipertenzinio aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio poveikio pasireikš hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireikš hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškos ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Gydymas

Jei perdozavus Rasitrio pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y. dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių turį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Povežiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gluconato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirensa). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai;
ATC kodas – C09XA54

Rasitrio sudėtyje yra trys veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Vartojant šių veikliųjų medžiagų derinį, dėl jungtinio poveikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimui, kalcio kanalų reguliuojamam kraujagyslių išsiplėtimui bei natrio chlorido ekskrecijai kraujospūdis sumažėja labiau nei vartojant atitinkamų dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą paskyrus Rasitrio, kliniškai reikšmingai sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujospūdis, ir toks poveikis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis monitoruojant kraujospūdį pastebėta, kad vartojant Rasitrio kraujospūdžio sumažėjimas kiekvieną valandą (įskaitant ir ankstyvo ryto valandas) buvo didesnis nei vartojant kurių nors dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Rasitrio poveikis buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 181 pacientas, iš jų 773 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis [vsSKS] 160-180 mmHg), o 408 pacientams – sunki hipertenzija (vsSKS >180 mmHg). Didelė dalis pacientų buvo nutukusių (49 %), o daugiau kaip 14 % visos tyrimo populiacijos sirgo diabetu. Per dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pirmąsias 4 savaites pacientams buvo skiriama trijų medžiagų aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (HCTZ) 150 mg/5 mg/12,5 mg derinys (N = 308) arba dviejų medžiagų aliskireno/HCTZ 150 mg/12,5 mg (N = 295), aliskireno/amlodipino 150 mg/5 mg (N = 282) ir amlodipino/HCTZ 5 mg/12,5 mg (N = 295) deriniai. Po 4 savaičių pacientams dozė buvo iš karto padidinta ir papildomas dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo 4 savaites buvo skiriama aliskireno/amlodipino/HCTZ 300 mg/10 mg/25 mg, aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg, aliskireno/amlodipino 300 mg/10 mg arba amlodipino/HCTZ 10 mg/25 mg.

Šio tyrimo duomenimis, paskyrus 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) nuo pradinio lygmens sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, t. y., 37,9/20,6 mmHg, lyginant su 31,4/18,0 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 28,0/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 30,8/17,0 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunki hipertenzija, grupėse. Sunkia hipertenzija (SKS ≥ 180 mmHg) sirgusiems pacientams Rasitrio ir dviejų medžiagų derinius vartojusiųjų grupėse kraujospūdis nuo pradinio lygio sumažėjo, atitinkamai, 49,5/22,5 mmHg palyginus su 38,1/17,6 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 33,2/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 39,9/17,8 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams. 588 pacientų pogrupio duomenimis, aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (300 mg/10 mg/25 mg) derinį vartojusiųjų grupėje sistolinis ir diastolinis kraujospūdis nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 39,7/21,1 mmHg palyginus su 31,3/18,74 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 25,5/12,5 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 29,2/16,4 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams (šiam pogrupyje buvo nedaug vyresnių kaip 65 metų ir labai nedaug vyresnių kaip 75 metų amžiaus pacientų; šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo neįprastų kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)). Rasitrio poveikis pastebėtas jau po pirmosios savaitės nuo gydymo pradžios. Kraujospūdį mažinantis poveikis vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija sirgusiems pacientams nepriklausė nuo jų amžiaus, lyties, rasės, kūno masės indekso ir su antsvoriu susijusių sutrikimų (metabolinio sindromo ir diabeto).

Rasitrio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiu nuo pradinės reikšmės plazmos renino aktyvumu (PRA) (-34 %), o tuo tarpu dviejų medžiagų amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio vartojimas PRA padidino (+170 %). Tokio skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė iki šiol nežinoma.

Vaisto saugumo tyrimo, kai vaisto atviru būdu buvo skiriama nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, metu kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas veiksmingumas. Skiriant 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) sumažėjo 37,3/21,8 mmHg. Veiksmingas Rasitrio poveikis išliko visą vienerių metų trukmės gydymo laikotarpį, duomenų apie poveikio susilpnėjimą nenustatyta.

Atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, veikliaisiais preparatais kontroliuotame, 36 savaičių trukmės tyrime dalyvavo senyvi pacientai, kurių kraujospūdis buvo nepakankamai kontroliuojamas vartojant aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg (SKS ≥ 140 mmHg); šio tyrimo duomenimis, 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vartojusiems pacientams 36-ąją savaitę nustatytas kliniškai reikšmingai papildomai sumažėjęs kraujospūdis (nuo vsSKS/vsDKS sumažėjimo 15,0/8,6 mmHg 22-ąją savaitę iki sumažėjimo 30,8/14,1 mmHg 36-ąją savaitę).

Jau baigtų klinikinių tyrimų metu Rasitrio buvo skiriamas daugiau kaip 1 155 pacientams, iš jų 182 pacientams vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg/25 mg vaisto dozes, Rasitrio buvo gerai toleruojamas, o bendras nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiems pacientams, tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireišimą. Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis niekaip nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi (tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireiškimą), kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nepageidaujami reiškiniai paprastai buvo nesunkūs ir praeinantys. Duomenų apie vaisto saugumą vyresniems kaip 75 metų pacientams ir tiems, kurie serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, yra labai nedaug. Dėl kliniškai reikšmingo nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo gydymą nutraukė 3,6 % Rasitrio vartojusių pacientų, lyginant su 2,4 % aliskireno/amlodipino, 0,7 % aliskireno/hidrochlorotiazido ir 2,7 % amlodipino/hidrochlorotiazido vartojusiųjų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vartojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno virtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su hidrochlorotiazidu.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaitių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems 65 metų ar vyresniems pacientams ir labai senyviems 75 metų ar vyresniems pacientams (30 %) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksčio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaitių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 820 pacientų, kuriems buvo išeminės kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, duomenimis, bazinį gydymą vartojantiems pacientams paskyrus aliskireno ir lyginant su placebo nenustatyta jokių skilvelio remodeliavimo proceso pokyčių vertinant pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolinį tūrį.

Sudėtiniai mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo, pasikartojusio miokardo infarkto, insulto ir gaivinimo dėl staigios mirties dažnių rodikliai aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje buvo panašūs. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, reikšmingai dažniau pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugumai pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinama baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jį skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,11 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinimo intervalas: 1,00, 1,23, 2-kryptis $p = 0,05$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (37,9 % lyginant su 30,2 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (atitinkamai, 14,0 % ir 12,1 %), hiperkalemijos (38,9 % ir 28,8 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,7 % ir 16,2 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % ir 2,6 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra (žr. 4.4 skyrių).

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasitrio sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškę miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,03]; $p = 0,20$.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra natrio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja plazmos renino aktyvumas, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasitrio tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Pavartojus per burną fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, didžiausia aliskireno koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-2 valandų, didžiausia amlodipino koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 8 valandų, o didžiausia hidrochlorotiazido koncentracija – po 2-3 valandų. Pavartojus fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, šių veikliųjų medžiagų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į šiuos rodiklius medžiagų vartojant atskirais preparatais.

Maisto poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad vartojant fiksuotų 300 mg/10 mg/25 mg dozių derinio tabletę kartu su įprastu daug riebalų turinčiu maistu, aliskireno absorbcijos greitis ir apimtis iš fiksuotų dozių derinio tabletės sumažėjo panašiai tiek pat, kaip ir vartojant su maistu vien aliskireno. Maistas neturėjo jokio įtakos fiksuotų dozių derinio tabletės sudėtyje esančių amlodipino ir hidrochlorotiazido farmakokinetikai.

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absoliutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina C_{max} iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51%); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75-600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Turimi duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai (T_{max} apie 2 valandos).

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminu. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujyje).

Biotransformacija ir eliminacija

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Tiesinis pobūdis

Vartojant terapinę dozę, vidutinis AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozės dydžiui.

Ypatingos pacientų grupės

Rasitrio yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi sudėtyje yra hidrochlorotiazido, Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aliskireno negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug ($C_{\max}$ rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Kadangi hidrochlorotiazidas beveik išimtinai šalinamas pro inkstus, tikėtina, kad inkstų funkcija ženkliai įtakoja šios veikliosios medžiagos kinetikos rodiklius. Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

Senyvi pacientai

Duomenų apie vartojant Rasitrio susidarančią sistemine ekspoziciją senyviems pacientams nėra. Skiriant vien aliskireno, jo AUC rodiklis senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų) yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikas. Todėl Rasitrio rekomenduojama ypatingai atsargiai skirti 65 metų ir vyresniems pacientams, ir ypatingai atsargiai skirti 75 metų ar vyresniems pacientams (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių. Specifinių duomenų apie hidrochlorotiazido poveikį senyviems pacientams nėra.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Rasitrio farmakokinetika nebuvo tirta. Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du kartus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino deriniai

Ikiklinikinių toksinio Rasitrio poveikio tyrimų neatlikta, kadangi šie tyrimai atlikti kiekvienai veikliajai medžiagai atskirai.

Ikiklinikinių tyrimų metu išsamiai ištirtos aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino derinių toksinio poveikio savybės. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad abu šie deriniai paprastai buvo gerai toleruojami. 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamųjų derinių toksinio poveikio tyrimų duomenys atitiko kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai toksinio poveikio duomenis.

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių sistemai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato dozė, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojant mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozės, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydymąją dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Hidrochlorotiazidas

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, nepageidaujamo hidrochlorotiazido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaikingumui nenustatyta, kai buvo skiriamos geriamosios, atitinkamai, iki 100 mg/kg ir 4 mg/kg per parą preparato dozės prieš poravimąsi ir visą gestacijos laikotarpį. Šios pelėms ir žiurkėms skirtos hidrochlorotiazido dozės atitinka 19 kartų ir 1,5 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto rodiklį (skaičiavimams naudota per burną vartojama 25 mg paros dozė 60 kg sveriančiam pacientui).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
2 metai

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
2 metai

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.
Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletės.
Grupinė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/013-024

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. lapkričio mėn. 22 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai oranžiniai rudos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „OIO“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasitrio skirtas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams vietoje aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Pacientams, kasdien tuo pačiu metu kartu vartojantiems atskirų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido preparatų gydymą galima keisti Rasitrio tabletėje esančiu fiksuotų veikliųjų medžiagų dozių deriniu, kuriame yra tokios pat veikliųjų medžiagų dozės.

Fiksuotų dozių derinį galima skirti tik tuomet, kai padidinus kartu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų dozes nustatomas stabilus jų poveikis. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Įrodyta padidėjusi su hipotenzija susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Todėl, 65 metų ir vyresniems pacientams Rasitrio skirti atsargiai.

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė šios grupės pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Senyvi pacientai (75 metų ir vyresni)

Nepakanka duomenų apie Rasitrio vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Rasitrio turi būti skiriamas 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vartojant aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinius pavyko sureguliuoti kraujospūdį be lydinčių šalutinių poveikių, įskaitant hipotenziją. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (apskaičiuotas atitinkamas glomerulų filtracijos greitis (GFG) 89-60 ml/min/1,73 m² ir 59-30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija, bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Rasitrio kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Rasitrio reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga. Jokių amlodipino dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Rasitrio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užgeriant vandeniu. Rasitrio reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Rasitrio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veiklosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems dihidropiridino dariniais arba kitiems sulfonamidų dariniais.
- Anksčiau pasireikusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremija, hiperkalcemija, simptominė hiperurikemija ir refrakterinė hipokalemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasitrio reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kito antihipertenzinio vaistinio preparato, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcijų, bet didesnis pavojus gresia pacientams sergantiems alergija ir astma.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiskčius hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinį (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB). Jei šiuos vaistinius preparatus būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir elektrolitus.

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Ypatingai atsargiai Rasitrio turi būti skiriamas 65 metų ir vyresniems pacientams. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu. Vartojant Rasitrio 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (75 metų ir vyresniems)

Nėra pakankamai veiksmingumo ir saugumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičiai bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie Rasitrio vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ar torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasitrio toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasitrio, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Rasitrio reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Rasitrio vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Rasitrio pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Nėra įrodymų, kad Rasitrio mažintų diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugotų nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna nesunkus, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Rasitrio skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų įskaitant kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Nėra duomenų apie vaisto poveikį hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), buvo atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba anurija (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės koreguoti nereikia.

Rasitrio, kaip ir kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Rasitrio patirties nėra, todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Rasitrio reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu pacientui yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, amlodipino, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrininei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Rasitrio gydymo metu, cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozę. Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazidą, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra ir tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasitrio skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriančias aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasitrio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balsą, klostes ar gerklą, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Rasitrio metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireišimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar net po savičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasitrio sąveiką

Hipertenzija sergančių pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys nerodo jokių kliniškai reikšmingų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos (AUC) ir $C_{\max}$ rodiklių pokyčių, lyginant su atitinkamais rodikliais skiriant kartu dviejų veikliųjų medžiagų.

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Rasitrio skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Rasitrio kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių):

- *Dviguba RAAS blokada*

Aliskireno kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB) arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir šio derinio nerekomenduojama vartoti kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Stiprūs P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai*

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) $C_{\max}$ maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir $C_{\max}$ atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Rasitrio.

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios sąsų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARF arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių).

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireną skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenoliu digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %. Lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

Informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nerekomenduojama

- *Ličio preparatai*

Tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama. Jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Atsargiai vartoti su lydinčiais preparatais

- *Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

- *Amantadinas*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali didinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

- *Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto)*

Tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

- *Anticholinerginiai vaistiniai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai*

Preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

- *Vaistiniai preparatai podagrai gydyti*

Gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, gali tekti didinti probenecido ar sulfinpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

- *Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes)*

Dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

- *Vaistiniai preparatai, keičiantys natrį koncentraciją serume*

Hiponatremiją sukeliančių diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

- *Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

- *Jonų apsikaitimo dervos*

Kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

- *Vitaminas D ir kalcio druskos*

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

- *Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

- *Citotoksiniai vaistiniai preparatai*

Tiazidai įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

- *Digoksinas ar rusmenės glikozidai*

Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos širdies aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

- *Metildopa*

Gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

- *Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo*

Dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

- *Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinas, adrenalinas)*

Hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amigus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasitrio skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi išpėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasitrio negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Rasitrio negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasitrio draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasitrio vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Rasitrio nerekomenduojama. Jeigu Rasitrio yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

Vaisingumas

Vartojant Rasitrio klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvūčių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir hidrochlorotiazido iki 4 mg/kg kūno svorio per parą dozę, žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasitrio retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sudėtinis aliskireno/amlopidino ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Toliau pateikti Rasitrio saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasitrio tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasitrio saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios pastebėtos Rasitrio sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir galvos svaigimas. Skiriant Rasitrio (aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų vartojant Rasitrio, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Nepageidaujamos aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido sukeltos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius nepageidaujamo poveikio dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Informacija apie Rasitrio

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipotenzija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: periferinė edema

Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliamą nepageidaujamą reakciją, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Trumpalaikio dvejomis veikliosiomis medžiagomis kontroliuojamo tyrimo duomenimis, periferinės edemos pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 7,1 %, lyginant su 8,0 % aliskireno/amlodipino, 4,1 % amlodipino/hidrochlorotiazido ir 2,0 % aliskireno/hidrochlorotiazido derinių vartojusiųjų grupėse.

Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasitrio, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų)

Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnių apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos

Širdies sutrikimai

Dažni: svaigulys

Nedažni: palpitacijos, periferinė edema

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: sunkios odos reakcijos įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN), burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė

Reti: angioneurozinė edema, eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimai

Dažni: hiperkalemija

Nedažni: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Reti: hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimas), atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB), vartojimo.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo ar angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, atsiradus galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patękus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito nedažnai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija. Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	alerginės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti:	hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija
Reti:	sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	mieguistumas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje)
Nedažni:	tremoras, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė, hipestezija, parestezija
Labai reti:	raumenų tonuso padidėjimas, periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	
Nedažni:	regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)

Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Dažni:	palpitacija
Labai reti:	miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelių tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	veido ir kaklo paraudimas
Labai reti:	vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	dusulys, rinitas
Labai reti:	kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	pilvo skausmas, pykinimas
Nedažni:	vėmimas, dispepsija, sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą), burnos sausmė
Labai reti:	pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti:	hepatitas, gelta, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	plaukų slinkimas, purpura, odos išblyškimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, bėrimas, egzantema
Labai reti:	angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, <i>Stevens-Johnson'o</i> sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	čiurnų patinimas
Nedažni:	sąnarių skausmas, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	šlapinimosi sutrikimas, nikturija, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
Nedažni:	Impotencija, ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	edema, nuovargis
Nedažni:	krūtinės ląstos skausmas, astenija, skausmas, bendras negalavimas
Tyrimai	
Nedažni:	padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Rasitrio sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemia, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilklį panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasitrio dėl antihipertenzinio aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio poveikio pasireikš hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireikš hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškos ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Gydymas

Jei perdozavus Rasitrio pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y. dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių turį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Povežiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gluconato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirensa). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai;
ATC kodas – C09XA54

Rasitrio sudėtyje yra trys veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Vartojant šių veikliųjų medžiagų derinį, dėl jungtinio poveikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimui, kalcio kanalų reguliuojamam kraujagyslių išsiplėtimui bei natrio chlorido ekskrecijai kraujospūdis sumažėja labiau nei vartojant atitinkamų dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą paskyrus Rasitrio, kliniškai reikšmingai sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujospūdis, ir toks poveikis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis monitoruojant kraujospūdį pastebėta, kad vartojant Rasitrio kraujospūdžio sumažėjimas kiekvieną valandą (įskaitant ir ankstyvo ryto valandas) buvo didesnis nei vartojant kurių nors dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Rasitrio poveikis buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 181 pacientas, iš jų 773 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis [vsSKS] 160-180 mmHg), o 408 pacientams – sunki hipertenzija (vsSKS >180 mmHg). Didelė dalis pacientų buvo nutukusių (49 %), o daugiau kaip 14 % visos tyrimo populiacijos sirgo diabetu. Per dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pirmąsias 4 savaites pacientams buvo skiriama trijų medžiagų aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (HCTZ) 150 mg/5 mg/12,5 mg derinys (N = 308) arba dviejų medžiagų aliskireno/HCTZ 150 mg/12,5 mg (N = 295), aliskireno/amlodipino 150 mg/5 mg (N = 282) ir amlodipino/HCTZ 5 mg/12,5 mg (N = 295) deriniai. Po 4 savaičių pacientams dozė buvo iš karto padidinta ir papildomas dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo 4 savaites buvo skiriama aliskireno/amlodipino/HCTZ 300 mg/10 mg/25 mg, aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg, aliskireno/amlodipino 300 mg/10 mg arba amlodipino/HCTZ 10 mg/25 mg.

Šio tyrimo duomenimis, paskyrus 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) nuo pradinio lygmens sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, t. y., 37,9/20,6 mmHg, lyginant su 31,4/18,0 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 28,0/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 30,8/17,0 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunki hipertenzija, grupėse. Sunkia hipertenzija (SKS ≥ 180 mmHg) sirgusiems pacientams Rasitrio ir dviejų medžiagų derinius vartojusiųjų grupėse kraujospūdis nuo pradinio lygio sumažėjo, atitinkamai, 49,5/22,5 mmHg palyginus su 38,1/17,6 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 33,2/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 39,9/17,8 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams. 588 pacientų pogrupio duomenimis, aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (300 mg/10 mg/25 mg) derinį vartojusiųjų grupėje sistolinis ir diastolinis kraujospūdis nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 39,7/21,1 mmHg palyginus su 31,3/18,74 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 25,5/12,5 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 29,2/16,4 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams (šiam pogrupyje buvo nedaug vyresnių kaip 65 metų ir labai nedaug vyresnių kaip 75 metų amžiaus pacientų; šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo neįprastų kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)). Rasitrio poveikis pastebėtas jau po pirmosios savaitės nuo gydymo pradžios. Kraujospūdį mažinantis poveikis vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija sirgusiems pacientams nepriklausė nuo jų amžiaus, lyties, rasės, kūno masės indekso ir su antsvoriu susijusių sutrikimų (metabolinio sindromo ir diabeto).

Rasitrio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiu nuo pradinės reikšmės plazmos renino aktyvumu (PRA) (-34 %), o tuo tarpu dviejų medžiagų amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio vartojimas PRA padidino (+170 %). Tokio skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė iki šiol nežinoma.

Vaisto saugumo tyrimo, kai vaisto atviru būdu buvo skiriama nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, metu kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas veiksmingumas. Skiriant 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) sumažėjo 37,3/21,8 mmHg. Veiksmingas Rasitrio poveikis išliko visą vienerių metų trukmės gydymo laikotarpį, duomenų apie poveikio susilpnėjimą nenustatyta.

Atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, veikliaisiais preparatais kontroliuotame, 36 savaičių trukmės tyrime dalyvavo senyvi pacientai, kurių kraujospūdis buvo nepakankamai kontroliuojamas vartojant aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg (SKS ≥ 140 mmHg); šio tyrimo duomenimis, 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vartojusiems pacientams 36-ąją savaitę nustatytas kliniškai reikšmingai papildomai sumažėjęs kraujospūdis (nuo vsSKS/vsDKS sumažėjimo 15,0/8,6 mmHg 22-ąją savaitę iki sumažėjimo 30,8/14,1 mmHg 36-ąją savaitę).

Jau baigtų klinikinių tyrimų metu Rasitrio buvo skiriamas daugiau kaip 1 155 pacientams, iš jų 182 pacientams vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg/25 mg vaisto dozes, Rasitrio buvo gerai toleruojamas, o bendras nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiems pacientams, tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireišimą. Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis niekaip nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi (tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireiškimą), kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nepageidaujami reiškiniai paprastai buvo nesunkūs ir praeinantys. Duomenų apie vaisto saugumą vyresniems kaip 75 metų pacientams ir tiems, kurie serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, yra labai nedaug. Dėl kliniškai reikšmingo nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo gydymą nutraukė 3,6 % Rasitrio vartojusių pacientų, lyginant su 2,4 % aliskireno/amlodipino, 0,7 % aliskireno/hidrochlorotiazido ir 2,7 % amlodipino/hidrochlorotiazido vartojusiųjų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vartojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno virstimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrą AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su hidrochlorotiazidu.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaitių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems 65 metų ar vyresniems pacientams ir labai senyviems 75 metų ar vyresniems pacientams (30 %) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaitių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksčio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaitių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 820 pacientų, kuriems buvo išeminės kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, duomenimis, bazinį gydymą vartojantiems pacientams paskyrus aliskireno ir lyginant su placebo nenustatyta jokių skilvelio remodeliavimo proceso pokyčių vertinant pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolinį tūrį.

Sudėtiniai mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo, pasikartojusio miokardo infarkto, insulto ir gaivinimo dėl staigios mirties dažnių rodikliai aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje buvo panašūs. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, reikšmingai dažniau pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugumai pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinama baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jį skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,11 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,00, 1,23, 2-kryptis $p = 0,05$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (37,9 % lyginant su 30,2 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (atitinkamai, 14,0 % ir 12,1 %), hiperkalemijos (38,9 % ir 28,8 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,7 % ir 16,2 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % ir 2,6 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra (žr. 4.4 skyrių).

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasitrio sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškę miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,03]; $p = 0,20$.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra natrio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja plazmos renino aktyvumas, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasitrio tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Pavartojus per burną fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, didžiausia aliskireno koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-2 valandų, didžiausia amlodipino koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 8 valandų, o didžiausia hidrochlorotiazido koncentracija – po 2-3 valandų. Pavartojus fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, šių veikliųjų medžiagų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į šiuos rodiklius medžiagų vartojant atskirais preparatais.

Maisto poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad vartojant fiksuotų 300 mg/10 mg/25 mg dozių derinio tabletę kartu su įprastu daug riebalų turinčiu maistu, aliskireno absorbcijos greitis ir apimtis iš fiksuotų dozių derinio tabletės sumažėjo panašiai tiek pat, kaip ir vartojant su maistu vien aliskireno. Maistas neturėjo jokio įtakos fiksuotų dozių derinio tabletės sudėtyje esančių amlodipino ir hidrochlorotiazido farmakokinetikai.

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujyje susidaro po 1-3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno $C_{\max}$ ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina $C_{\max}$ iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75-600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir $C_{\max}$ padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Turimi duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absolutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai ($T_{\max}$ apie 2 valandos).

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminu. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Biotransformacija ir eliminacija

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Tiesinis pobūdis

Vartojant terapinę dozę, vidutinio AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozės dydžiui.

Ypatingos pacientų grupės

Rasitrio yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės, mdeksa ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi sudėtyje yra hidrochlorotiazido, Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir $C_{\max}$ rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aliskireno negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug ($C_{\max}$ rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Kadangi hidrochlorotiazidas beveik išimtinai šalinamas pro inkstus, tikėtina, kad inkstų funkcija ženkliai įtakoja šios veikliosios medžiagos kinetikos rodiklius. Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

Senyvi pacientai

Duomenų apie vartojant Rasitrio susidarančią sistemine ekspoziciją senyviems pacientams nėra. Skiriant vien aliskireno, jo AUC rodiklis senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų) yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Laikas, per kurį pasiekiamą didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikas. Todėl Rasitrio rekomenduojama ypatingai atsargiai skirti 65 metų ir vyresniems pacientams, ir ypatingai atsargiai skirti 75 metų ar vyresniems pacientams (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių. Specifinių duomenų apie hidrochlorotiazido poveikį senyviems pacientams nėra.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Rasitrio farmakokinetika nebuvo tirta. Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du kartus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino deriniai

Ikiklinikinių toksinio Rasitrio poveikio tyrimų neatlikta, kadangi šie tyrimai atlikti kiekvienai veikliajai medžiagai atskirai.

Ikiklinikinių tyrimų metu išsamiai ištirtos aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino derinių toksinio poveikio savybės. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad abu šie deriniai paprastai buvo gerai toleruojami. 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamųjų derinių toksinio poveikio tyrimų duomenys atitiko kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai toksinio poveikio duomenis.

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato dozė, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Hidrochlorotiazidas

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, nepageidaujamo hidrochlorotiazido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaikingumui nenustatyta, kai buvo skiriamos geriamosios, atitinkamai, iki 100 mg/kg ir 4 mg/kg per parą preparato dozės prieš poravimąsi ir visą gestacijos laikotarpį. Šios pelėms ir žiurkėms skirtos hidrochlorotiazido dozės atitinka 19 kartų ir 1,5 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui, skaičiuojant pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto rodiklį (skaičiavimams naudota per burną vartojama 25 mg paros dozė 60 kg sveriančiam pacientui).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
2 metai

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
2 metai

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletės.

Grupinė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/025-036

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. lapkričio mėn. 22 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai raudonos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „UIU“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasitrio skirtas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams vietoje aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiais pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Pacientams, kasdien tuo pačiu metu kartu vartojantiems atskirų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido preparatų gydymą galima keisti Rasitrio tabletėje esančiu fiksuotų veikliųjų medžiagų dozių deriniu, kuriame yra tokios pat veikliųjų medžiagų dozės.

Fiksuotų dozių derinį galima skirti tik tuomet, kai padidinus kartu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų dozes nustatomas stabilus jų poveikis. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Įrodyta padidėjusi su hipotenzija susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Todėl, 65 metų ir vyresniems pacientams Rasitrio skirti atsargiai.

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė šios grupės pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Senyvi pacientai (75 metų ir vyresni)

Nepakanka duomenų apie Rasitrio vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Rasitrio turi būti skiriamas 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vartojant aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinius pavyko sureguliuoti kraujospūdį be lydinčių šalutinių poveikių, įskaitant hipotenziją. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (apskaičiuotas atitinkamas glomerulų filtracijos greitis (GFG) 89-60 ml/min/1,73 m² ir 59-30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija, bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Rasitrio kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Rasitrio reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga. Jokių amlodipino dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Rasitrio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užgeriant vandeniu. Rasitrio reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Rasitrio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems dihidropiridino dariniais arba kitiems sulfonamidų dariniais.
- Anksčiau pasireikusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremija, hiperkalcemija, simptominė hiperurikemija ir refrakterinė hipokalemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasitrio reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kito antihipertenzinio vaistinio preparato, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcijų, bet didesnis pavojus gresia pacientams sergantiems alergija ir astma.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusius hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinį (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB). Jei šiuos vaistinius preparatus būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir elektrolitus.

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Ypatingai atsargiai Rasitrio turi būti skiriamas 65 metų ir vyresniems pacientams. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu. Vartojant Rasitrio 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (75 metų ir vyresniems)

Nėra pakankamai veiksmingumo ir saugumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičiai bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie Rasitrio vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ir torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasitrio toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasitrio, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Rasitrio reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Rasitrio vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Rasitrio pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Nėra įrodymų, kad Rasitrio mažintų diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugotų nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna nesunkus, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Rasitrio skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų įskaitant kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Nėra duomenų apie vaisto poveikį hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), buvo atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba anurija (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės koreguoti nereikia.

Rasitrio, kaip ir kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Rasitrio patirties nėra, todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Rasitrio reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu pacientui yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, amlodipino, kaip ir kitų kraujagysles plečiančiųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrininei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Rasitrio gydymo metu, cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozę. Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra ir tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasitrio skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriančias aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasitrio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balsą, klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Rasitrio metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireišimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar net po savičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasitrio sąveiką

Hipertenzija sergančių pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys nerodo jokių kliniškai reikšmingų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos (AUC) ir $C_{\max}$ rodiklių pokyčių, lyginant su atitinkamais rodikliais skiriant kartu dviejų veikliųjų medžiagų.

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Rasitrio skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Rasitrio kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių):

- *Dviguba RAAS blokada*

Aliskireno kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB) arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir šio derinio nerekomenduojama vartoti kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Stiprūs P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai*

Vaistų vienkartinę dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) $C_{\max}$ maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir $C_{\max}$ atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Rasitrio.

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios sąsų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Furozemidas ir torazemidas*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių).

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireną skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenoliu digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %. Lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

Informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nerekomenduojama

- *Ličio preparatai*

Tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama. Jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Atsargiai vartoti su lydinčiais preparatais

- *Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

- *Amantadinas*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali didinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

- *Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto)*

Tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

- *Anticholinerginiai vaistiniai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai*

Preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

- *Vaistiniai preparatai podagrai gydyti*

Gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, gali tekti didinti probenecido ar sulfinpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

- *Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes)*

Dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

- *Vaistiniai preparatai, keičiantys natrį koncentraciją serume*

Hiponatremiją sukeliančių diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

- *Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

- *Jonų apsikaitimo dervos*

Kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

- *Vitaminas D ir kalcio druskos*

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

- *Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

- *Citotoksiniai vaistiniai preparatai*

Tiazidai įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

- *Digoksinas ar rusmenės glikozidai*

Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos širdies aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

- *Metildopa*

Gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

- *Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo*

Dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

- *Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinas, adrenalinas)*

Hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amineus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasitrio skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi išpėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasitrio negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Rasitrio negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasitrio draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasitrio vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Rasitrio nerekomenduojama. Jeigu Rasitrio yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

Vaisingumas

Vartojant Rasitrio klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvučių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir hidrochlorotiazido iki 4 mg/kg kūno svorio per parą dozę, žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasitrio retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sudėtinis aliskireno/amlodipino ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Toliau pateikti Rasitrio saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasitrio tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasitrio saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios pastebėtos Rasitrio sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir galvos svaigimas. Skiriant Rasitrio (aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų vartojant Rasitrio, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Nepageidaujamos aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido sukeltos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius nepageidaujamo poveikio dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Informacija apie Rasitrio

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipotenzija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: periferinė edema

Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliamą nepageidaujamą reakciją, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Trumpalaikio dvejomis veikliosiomis medžiagomis kontroliuojamo tyrimo duomenimis, periferinės edemos pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 7,1 %, lyginant su 8,0 % aliskireno/amlodipino, 4,1 % amlodipino/hidrochlorotiazido ir 2,0 % aliskireno/hidrochlorotiazido derinių vartojusiųjų grupėse.

Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veiklių medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasitrio, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų)

Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnių apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos

Širdies sutrikimai

Dažni: svaigulys

Nedažni: palpitacijos, periferinė edema

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: sunkios odos reakcijos įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN), burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė

Reti: angioneurozinė edema, eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimai

Dažni: hiperkalemija

Nedažni: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Reti: hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimas), atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB), vartojimo.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo ar angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, atsiradus galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patękus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito nedažnai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgus bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiančys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija. Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	alerginės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti:	hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija
Reti:	sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	mieguistumas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje)
Nedažni:	tremoras, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė, hipestezija, parestezija
Labai reti:	raumenų tonuso padidėjimas, periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	
Nedažni:	regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)

Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Dažni:	palpitacija
Labai reti:	miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelių tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	veido ir kaklo paraudimas
Labai reti:	vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	dusulys, rinitas
Labai reti:	kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	pilvo skausmas, pykinimas
Nedažni:	vėmimas, dispepsija, sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą), burnos sausmė
Labai reti:	pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti:	hepatitas, gelta, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	plaukų slinkimas, purpura, odos išblyskimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, bėrimas, egzantema
Labai reti:	angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, <i>Stevens-Johnson'o</i> sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	čiurnų patinimas
Nedažni:	sąnarių skausmas, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	šlapinimosi sutrikimas, nikturija, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni:	impotencija, ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	edema, nuovargis
Nedažni:	krūtinės ląstos skausmas, astenija, skausmas, bendras negalavimas
Tyrimai	
Nedažni:	padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Rasitrio sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemia, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasitrio dėl antihipertenzinio aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio poveikio pasireikš hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireikš hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškos ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Gydymas

Jei perdozavus Rasitrio pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y. dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių turį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Povežiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gluconato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirensa). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai;
ATC kodas – C09XA54

Rasitrio sudėtyje yra trys veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Vartojant šių veikliųjų medžiagų derinį, dėl jungtinio poveikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimui, kalcio kanalų reguliuojamam kraujagyslių išsiplėtimui bei natrio chlorido ekskrecijai kraujospūdis sumažėja labiau nei vartojant atitinkamų dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą paskyrus Rasitrio, kliniškai reikšmingai sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujospūdis, ir toks poveikis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis monitoruojant kraujospūdį pastebėta, kad vartojant Rasitrio kraujospūdžio sumažėjimas kiekvieną valandą (įskaitant ir ankstyvo ryto valandas) buvo didesnis nei vartojant kurių nors dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Rasitrio poveikis buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 181 pacientas, iš jų 773 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis [vsSKS] 160-180 mmHg), o 408 pacientams – sunki hipertenzija (vsSKS >180 mmHg). Didelė dalis pacientų buvo nutukusių (49 %), o daugiau kaip 14 % visos tyrimo populiacijos sirgo diabetu. Per dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pirmąsias 4 savaites pacientams buvo skiriama trijų medžiagų aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (HCTZ) 150 mg/5 mg/12,5 mg derinys (N = 308) arba dviejų medžiagų aliskireno/HCTZ 150 mg/12,5 mg (N = 295), aliskireno/amlodipino 150 mg/5 mg (N = 282) ir amlodipino/HCTZ 5 mg/12,5 mg (N = 295) deriniai. Po 4 savaičių pacientams dozė buvo iš karto padidinta ir papildomas dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo 4 savaites buvo skiriama aliskireno/amlodipino/HCTZ 300 mg/10 mg/25 mg, aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg, aliskireno/amlodipino 300 mg/10 mg arba amlodipino/HCTZ 10 mg/25 mg.

Šio tyrimo duomenimis, paskyrus 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) nuo pradinio lygmens sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, t. y., 37,9/20,6 mmHg, lyginant su 31,4/18,0 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 28,0/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 30,8/17,0 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunki hipertenzija, grupėse. Sunkia hipertenzija (SKS ≥ 180 mmHg) sirgusiems pacientams Rasitrio ir dviejų medžiagų derinius vartojusiųjų grupėse kraujospūdis nuo pradinio lygio sumažėjo, atitinkamai, 49,5/22,5 mmHg palyginus su 38,1/17,6 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 33,2/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 39,9/17,8 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams. 588 pacientų pogrupio duomenimis, aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (300 mg/10 mg/25 mg) derinį vartojusiųjų grupėje sistolinis ir diastolinis kraujospūdis nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 39,7/21,1 mmHg palyginus su 31,3/18,74 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 25,5/12,5 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 29,2/16,4 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams (šiam pogrupyje buvo nedaug vyresnių kaip 65 metų ir labai nedaug vyresnių kaip 75 metų amžiaus pacientų; šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo neįprastų kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)). Rasitrio poveikis pastebėtas jau po pirmosios savaitės nuo gydymo pradžios. Kraujospūdį mažinantis poveikis vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija sirgusiems pacientams nepriklausė nuo jų amžiaus, lyties, rasės, kūno masės indekso ir su antsvoriu susijusių sutrikimų (metabolinio sindromo ir diabeto).

Rasitrio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiu nuo pradinės reikšmės plazmos renino aktyvumu (PRA) (-34 %), o tuo tarpu dviejų medžiagų amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio vartojimas PRA padidino (+170 %). Tokio skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė iki šiol nežinoma.

Vaisto saugumo tyrimo, kai vaisto atviru būdu buvo skiriama nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, metu kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas veiksmingumas. Skiriant 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) sumažėjo 37,3/21,8 mmHg. Veiksmingas Rasitrio poveikis išliko visą vienerių metų trukmės gydymo laikotarpį, duomenų apie poveikio susilpnėjimą nenustatyta.

Atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, veikliaisiais preparatais kontroliuotame, 36 savaičių trukmės tyrime dalyvavo senyvi pacientai, kurių kraujospūdis buvo nepakankamai kontroliuojamas vartojant aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg (SKS ≥ 140 mmHg); šio tyrimo duomenimis, 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vartojusiems pacientams 36-ąją savaitę nustatytas kliniškai reikšmingai papildomai sumažėjęs kraujospūdis (nuo vsSKS/vsDKS sumažėjimo 15,0/8,6 mmHg 22-ąją savaitę iki sumažėjimo 30,8/14,1 mmHg 36-ąją savaitę).

Jau baigtų klinikinių tyrimų metu Rasitrio buvo skiriamas daugiau kaip 1 155 pacientams, iš jų 182 pacientams vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg/25 mg vaisto dozes, Rasitrio buvo gerai toleruojamas, o bendras nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiems pacientams, tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireišimą. Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis niekaip nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi (tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireiškimą), kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nepageidaujami reiškiniai paprastai buvo nesunkūs ir praeinantys. Duomenų apie vaisto saugumą vyresniems kaip 75 metų pacientams ir tiems, kurie serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, yra labai nedaug. Dėl kliniškai reikšmingo nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo gydymą nutraukė 3,6 % Rasitrio vartojusių pacientų, lyginant su 2,4 % aliskireno/amlodipino, 0,7 % aliskireno/hidrochlorotiazido ir 2,7 % amlodipino/hidrochlorotiazido vartojusiųjų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vartojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno virtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrą AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su hidrochlorotiazidu.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaitių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems 65 metų ar vyresniems pacientams ir labai senyviems 75 metų ar vyresniems pacientams (30 %) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaitių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 820 pacientų, kuriems buvo išeminės kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, duomenimis, bazinį gydymą vartojantiems pacientams paskyrus aliskireno ir lyginant su placebo nenustatyta jokių skilvelio remodeliavimo proceso pokyčių vertinant pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolinį tūrį.

Sudėtiniai mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo, pasikartojusio miokardo infarkto, insulto ir gaivinimo dėl staigios mirties dažnių rodikliai aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje buvo panašūs. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, reikšmingai dažniau pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugumai pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinama baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jį skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,11 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,00, 1,23, 2-kryptis $p = 0,05$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (37,9 % lyginant su 30,2 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (atitinkamai, 14,0 % ir 12,1 %), hiperkalemijos (38,9 % ir 28,8 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,7 % ir 16,2 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % ir 2,6 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra (žr. 4.4 skyrių).

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasitrio sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateiityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,03]; $p = 0,20$.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra pirminio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja plazmos renino aktyvumas, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasitrio tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Pavartojus per burną fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, didžiausia aliskireno koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-2 valandų, didžiausia amlodipino koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 8 valandų, o didžiausia hidrochlorotiazido koncentracija – po 2-3 valandų. Pavartojus fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, šių veikliųjų medžiagų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į šiuos rodiklius medžiagų vartojant atskirais preparatais.

Maisto poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad vartojant fiksuotų 300 mg/10 mg/25 mg dozių derinio tabletę kartu su įprastu daug riebalų turinčiu maistu, aliskireno absorbcijos greitis ir apimtis iš fiksuotų dozių derinio tabletės sumažėjo panašiai tiek pat, kaip ir vartojant su maistu vien aliskireno. Maistas neturėjo jokio įtakos fiksuotų dozių derinio tabletės sudėtyje esančių amlodipino ir hidrochlorotiazido farmakokinetikai.

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujyje susidaro po 1-3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno $C_{\max}$ ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina $C_{\max}$ iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75-600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir $C_{\max}$ padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Turimi duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absolutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai ($T_{\max}$ apie 2 valandos).

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminu. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Biotransformacija ir eliminacija

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Tiesinis pobūdis

Vartojant terapinę dozę, vidutinio AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozės dydžiui.

Ypatingos pacientų grupės

Rasitrio yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės, mdeksa ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi sudėtyje yra hidrochlorotiazido, Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir $C_{\max}$ rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aliskireno negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug ($C_{\max}$ rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Kadangi hidrochlorotiazidas beveik išimtinai šalinamas pro inkstus, tikėtina, kad inkstų funkcija ženkliai įtakoja šios veikliosios medžiagos kinetikos rodiklius. Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrinio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

Senyvi pacientai

Duomenų apie vartojant Rasitrinio susidarančią sistemine ekspoziciją senyviems pacientams nėra. Skiriant vien aliskireno, jo AUC rodiklis senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų) yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Laikas, per kurį pasiekiamą didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikas. Todėl Rasitrinio rekomenduojama ypatingai atsargiai skirti 65 metų ir vyresniems pacientams, ir ypatingai atsargiai skirti 75 metų ar vyresniems pacientams (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių. Specifinių duomenų apie hidrochlorotiazido poveikį senyviems pacientams nėra.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Rasitrinio farmakokinetika nebuvo tirta. Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du kartus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino deriniai

Ikiklinikinių toksinio Rasitrinio poveikio tyrimų neatlikta, kadangi šie tyrimai atlikti kiekvienai veikliajai medžiagai atskirai.

Ikiklinikinių tyrimų metu išsamiai ištirtos aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino derinių toksinio poveikio savybės. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad abu šie deriniai paprastai buvo gerai toleruojami. 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamųjų derinių toksinio poveikio tyrimų duomenys atitiko kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai toksinio poveikio duomenis.

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato dozė, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Hidrochlorotiazidas

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, nepageidaujamo hidrochlorotiazido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaikingumui nenustatyta, kai buvo skiriamos geriamosios, atitinkamai, iki 100 mg/kg ir 4 mg/kg per parą preparato dozės prieš poravimąsi ir visą gestacijos laikotarpį. Šios pelėms ir žiurkėms skirtos hidrochlorotiazido dozės atitinka 19 kartų ir 1,5 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui, skaičiuojant pagal mg/m^2 kūno paviršiaus ploto rodiklį (skaičiavimams naudota per burną vartojama 25 mg paros dozė 60 kg sveriančiam pacientui).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
2 metai

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
2 metai

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.

PVC/polichlortrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletės.

Grupinė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/037-048

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. lapkričio mėn. 22 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rudos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „VIV“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rasitrio skirtas pirminei arterinei hipertenzijai gydyti suaugusiems pacientams vietoje aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Pacientams, kasdien tuo pačiu metu kartu vartojantiems atskirų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido preparatų gydymą galima keisti Rasitrio tabletėje esančiu fiksuotų veikliųjų medžiagų dozių deriniu, kuriame yra tokios pat veikliųjų medžiagų dozės.

Fiksuotų dozių derinį galima skirti tik tuomet, kai padidinus kartu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų dozes nustatomas stabilus jų poveikis. Vaisto dozė turi būti parenkama individualiai ir koreguojama pagal klinikinį paciento atsaką.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Įrodyta padidėjusi su hipotenzija susijusi nepageidaujamų reakcijų rizika 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Todėl, 65 metų ir vyresniems pacientams Rasitrio skirti atsargiai.

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė šios grupės pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Senyvi pacientai (75 metų ir vyresni)

Nepakanka duomenų apie Rasitrio vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Rasitrio turi būti skiriamas 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vartojant aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinius pavyko sureguliuoti kraujospūdį be lydinčių šalutinių poveikių, įskaitant hipotenziją. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (apskaičiuotas atitinkamas glomerulų filtracijos greitis (GFG) 89-60 ml/min/1,73 m² ir 59-30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija, bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Rasitrio kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Rasitrio reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga. Jokių amlodipino dozavimo rekomendacijų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Rasitrio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, užgeriant vandeniu. Rasitrio reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Rasitrio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veiklosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kitiems dihidropiridino dariniais arba kitiems sulfonamidų dariniais.
- Anksčiau pasireikusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldima arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremija, hiperkalcemija, simptominė hiperurikemija ir refrakterinė hipokalemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aliskireno negalima skirti kartu su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, ir kitais stipriais P-gp inhibitoriais (pvz., chinidinu) (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo skilvelio išstumiamo kraujo takų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Po ūminio miokardo infarkto pasireiškęs hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Rasitrio reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kito antihipertenzinio vaistinio preparato, dėl per daug sumažėjusio kraujospūdžio išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams gali pasireikšti miokardo infarktas ar insultas.

Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcijų, bet didesnis pavojus gresia pacientams sergantiems alergija ir astma.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiskčius hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinį (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB). Jei šiuos vaistinius preparatus būtina skirti kartu, rekomenduojama stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir elektrolitus.

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Ypatingai atsargiai Rasitrio turi būti skiriamas 65 metų ir vyresniems pacientams. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tiems nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams, kurie gydomi Rasitrio, nei pacientams, kurie gydomi dviejų veikliųjų medžiagų (aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido) deriniu. Vartojant Rasitrio 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (75 metų ir vyresniems)

Nėra pakankamai veiksmingumo ir saugumo duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems Rasitrio. Rekomenduojamos ypatingos atsargumo priemonės, taip pat dažnesnis kraujospūdžio stebėjimas (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo ateičiai bei mirtingumo riziką.

Duomenų apie Rasitrio vartojančių pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumą nuo šių ligų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Aliskireno reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumas ir kurie gydomi furozemidu ir torazemidu (žr. 4.5 skyrių).

Simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika

Pradėjus skirti gydymą Rasitrio toliau išvardytais atvejais gali pasireikšti simptominė hipotenzija:

- kai pacientų organizme yra žymus skysčių tūrio trūkumas arba kai pacientų organizme yra druskų trūkumas (pvz. vartojantiems dideles diuretikų dozes) arba
- kai aliskireno vartojama kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais.

Prieš pradėdant skirti Rasitrio, būtina koreguoti skysčių tūrio ar druskų trūkumą organizme, arba gydyti labai atsargiai.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Rasitrio reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Rasitrio vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o ši poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Rasitrio pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Nėra įrodymų, kad Rasitrio mažintų diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugotų nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna nesunkus, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Rasitrio skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų įskaitant kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Nėra duomenų apie vaisto poveikį hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino koncentracija serume $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), buvo atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba anurija (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas dozės koreguoti nereikia.

Rasitrio, kaip ir kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydytiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Rasitrio patirties nėra, todėl šiems pacientams vaisto reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrio draudžiama skirti hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Rasitrio reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ar progresuojanti kepenų liga (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu pacientui yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, amlodipino, kaip ir kitų kraujagysles plečiančių vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrininei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Rasitrio gydymo metu, cukriniu diabetu sergantiems pacientams, gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozę. Rasitrio kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra ir tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Rasitrio negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenksia hiperkalcemija, Rasitrio vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Rasitrio skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas aliskireno vartojimo metu šiam vaistiniam preparatui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB)), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriančias aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB (žr. 4.8 skyrių).

Būtina laikytis ypatingo atsargumo priemonių pacientams, linkusiems į padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinės reakcijos ar angioneurozinė edema, Rasitrio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Pacientai turi būti informuoti apie tai, kad praneštų gydytojui apie bet kokius galimus alerginių reakcijų požymius, ypač tokius kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, veido, galūnių, akių vokų, lūpų arba liežuvio patinimas. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balsą, klostes ar gerklą, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Rasitrio metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireišimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar net po savaikių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Rasitrio sąveiką

Hipertenzija sergančių pacientų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys nerodo jokių kliniškai reikšmingų aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos (AUC) ir $C_{\max}$ rodiklių pokyčių, lyginant su atitinkamais rodikliais skiriant kartu dviejų veikliųjų medžiagų.

Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Rasitrio skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Rasitrio kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Informacija apie aliskireno sąveiką

Negalima skirti (žr. 4.3 skyrių):

- *Dviguba RAAS blokada*

Aliskireno kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB) arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir šio derinio nerekomenduojama vartoti kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Stiprūs P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai*

Vaistų vienkartinę dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 mg ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) $C_{\max}$ maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir $C_{\max}$ atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių):

- *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Rasitrio.

Atsargiai vartoti kartu:

- *P-gp sąveika*

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios sąsų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

- *Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai*

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamiliu (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamiliu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t. y., dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamiliu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

- *Kalio koncentraciją serume keičiantys vaistiniai preparatai*

Vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliu, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

- *Furozemidas ir torazemidu*

Aliskireno skiriant kartu su furozemidu, aliskireno farmakokinetika nepakito, tačiau furozemido poveikis sumažėjo iki 20-30 % (aliskireno poveikis skiriant furozemido į raumenis arba į veną, nebuvo tirtas). Skiriant kartotines furozemido (60 mg per parą) dozes kartu su aliskirenu (300 mg/parą) pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, natrio išsiskyrimas su šlapimu ir šlapimo tūris buvo sumažėjęs per pirmąsias 4 valandas atitinkamai 31 % ir 24 %, lyginant su vartojusiais vien furozemidą. Vidutinis pacientų, kurie buvo gydyti furozemidu ir 300 mg aliskirenu, svoris (84,6 kg), buvo didesnis nei tų pacientų, kurie buvo gydyti vien furozemidu (83,4 kg). Vartojusiems 150 mg per parą aliskireno buvo stebėti mažesni pokyčiai furozemido farmakokinetikai ir veiksmingumui.

Turimi klinikiniai duomenys nerodo, kad kartu vartojant aliskireno reikėtų vartoti didesnes torazemido dozes. Žinoma, kad torazemido ekskreciją per inkstus reguliuoja organinių anijonų nešikliai (OAN). Per inkstus išskiriamas tik nedidelis aliskireno kiekis, o šlapime aptinkama tik 0,6 % išgerto aliskireno dozės (žr. 5.2 skyrių). Tačiau nustatyta, kad aliskirenas yra organinių anijonų pernašos polipeptido 1A2 (OAPP1A2) substratas (žr. informaciją apie sąveiką su organinių anijonų pernašos polipeptido (OAPP) inhibitoriais), todėl trukdydamas absorbcijos procesą aliskirenas gali mažinti torazemido ekspoziciją plazmoje.

Pacientams, skiriant kartu aliskireno ir per burną vartojamų furozemido ar torazemido, rekomenduojama stebėti furozemido ar torazemido poveikį pradedant skirti furozemidą, torazemidą arba aliskireną ar keičiant jų dozes, kad būtų išvengta galimo ekstraląstelinio skysčio kiekio ir panašių skysčių pertekliaus organizme būklės (žr. 4.4 skyrių).

- *Varfarinas*

Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

- *Sąveika su maistu*

Maistas (turintis mažai ar daug riebalų) ženkliai sumažina aliskireno absorbciją (žr. 4.2 skyrių).

Nėra sąveikos

- Klinikinių aliskireno farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinu, izosorbido-5-mononitratu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

- Aliskireną skiriant kartu su metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), aliskireno C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pusiausvyrinės aliskireno koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas aliskirenas reikšmingai neįtakojo atorvastatino, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl aliskireną skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

- Aliskirenas gali nežymiai mažinti digoksino ir verapamilio biologinį prieinamumą.

- *Su CYP450 susijusi vaistų sąveika*

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai veikia ir P-gp. Todėl aliskireną skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. 4.5 skyriuje kitą informaciją apie P-gp).

- *P-gp substratai arba silpni inhibitoriai*

Reikšmingos sąveikos su atenoliu digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pusiausvyrinei aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-gp yra svarbiausias aliskireno biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą.

- *Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. Organic anion transporting polypeptide – OATP) inhibitoriai*

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Informacija apie amlodipino sąveiką

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui

Vartoti atsargiai kartu su:

- *CYP3A4 inhibitoriais*

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

- *CYP3A4 induktoriais*

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

- *Greipfrutų sultimis*

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

- *Dantrolenu (infuzija)*

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

- Kraujospūdį mažinantis amlodipino poveikis sustiprina kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų kraujospūdį mažinantį poveikį.
- Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %. Lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Sąveikos nenustatyta

- Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu nenustatyta amlodipino poveikio atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikai.

Informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Nerekomenduojama

- *Ličio preparatai*

Tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama. Jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Atsargiai vartoti su lydinčiais preparatais

- *Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

- *Amantadinas*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali didinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

- *Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto)*

Tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

- *Anticholinerginiai vaistiniai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai*

Preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

- *Vaistiniai preparatai podagrai gydyti*

Gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, gali tekti didinti probenecido ar sulfinpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

- *Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes)*

Dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

- *Vaistiniai preparatai, keičiantys natrį koncentraciją serume*

Hiponatremiją sukeliančių diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

- *Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas*

Kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinančią diazoksido poveikį.

- *Jonų apsikaitimo dervos*

Kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

- *Vitaminas D ir kalcio druskos*

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

- *Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai*

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

- *Citotoksiniai vaistiniai preparatai*

Tiazidai įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

- *Digoksinas ar rusmenės glikozidai*

Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos širdies aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

- *Metildopa*

Gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

- *Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo*

Dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

- *Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinas, adrenalinas)*

Hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amineus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Rasitrio skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi išpėti vaisingo amžiaus moteris apie galimą vaisto vartojimo riziką nėštumo metu. Kadangi Rasitrio negalima vartoti planuojančioms pastoti moterims, prieš planuojamą nėštumą vaistą joms reikia keisti kitokiais tinkamais antihipertenziniais vaistais.

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, aliskireno negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, išskyrus tai, kad skiriant 50 kartų didesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui buvo nustatytas vėlesnis atsivedimas ir pailgėjęs atsivedimo laikotarpis (žr. 5.3 skyrių). Vaisto vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnės alternatyvos ir kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Rasitrio negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Rasitrio draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu moteris pastoja, Rasitrio vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar aliskireno ir (arba) amlodipino išsiskiria į motinos pieną. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Rasitrio nerekomenduojama. Jeigu Rasitrio yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

Vaisingumas

Vartojant Rasitrio klinikinių duomenų apie vaisingumą nėra.

Kai kuriems kalcio kanalų blokatorių vartojusiems pacientams nustatyta grįžtamų biocheminių spermatozoidų galvūčių pokyčių, dėl kurių gali sutrikti apvaisinimas. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Skiriant aliskireno iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir hidrochlorotiazido iki 4 mg/kg kūno svorio per parą dozę, žiurkių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant Rasitrio retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu amlodipino vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas tinkamai reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sudėtinis aliskireno/amlodipino ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Toliau pateikti Rasitrio saugumo duomenys pagrįsti klinikinių Rasitrio tyrimų metu gauta informacija ir žinomais atskirų veikliųjų medžiagų, aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido, saugumo duomenimis. Informacijos apie Rasitrio saugumo duomenis 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug.

Dažniausios pastebėtos Rasitrio sukeliamos nepageidaujamos reakcijos yra hipotenzija ir galvos svaigimas. Skiriant Rasitrio (aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų vartojant Rasitrio, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Nepageidaujamos aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido sukeliamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį (pirmiausia nurodant dažniausias), naudojant tokius nepageidaujamo poveikio dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Informacija apie Rasitrio

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipotenzija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: periferinė edema

Periferinė edema yra žinoma amlodipino sukeliamą nepageidaujamą reakciją, jos pasireiškimas priklauso nuo vaisto dozės; taip pat gauta pranešimų apie šio sutrikimo pasireiškimą aliskireno vartojimo metu šiam vaistui patekus į rinką. Trumpalaikio dvejomis veikliosiomis medžiagomis kontroliuojamo tyrimo duomenimis, periferinės edemos pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 7,1 %, lyginant su 8,0 % aliskireno/amlodipino, 4,1 % amlodipino/hidrochlorotiazido ir 2,0 % aliskireno/hidrochlorotiazido derinių vartojusiųjų grupėse.

Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Rasitrio, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, kurios gautos vaistui patekus į rinką ir gali pasireikšti retai (mažiau nei 1 atvejis iš 1 000 pacientų)

Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas:

Žinomos aliskireno sukeliamos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnių apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: anafilaksinės reakcijos, padidėjusio jautrumo reakcijos

Širdies sutrikimai

Dažni: svaigulys

Nedažni: palpitacijos, periferinė edema

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi kepenų veikla*, gelta, hepatitas, kepenų nepakankamumas**.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: sunkios odos reakcijos įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę (TEN), burnos gleivinės reakcijas, bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė

Reti: angioneurozinė edema, eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimai

Dažni: hiperkalemija

Nedažni: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Reti: hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje

*Pavieniai sutrikusios kepenų veiklos atvejai, kurie pasireiškė klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų nuokrypiais, rodančiais žymesnius kepenų funkcijos sutrikimus.

**Įskaitant vieną pranešimą gautą vaistui pasirodžius rinkoje apie „žaibinį kepenų nepakankamumą“, kai negalima atmesti, kad jį sukėlė aliskireno vartojimas.

Pateiktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas:

Skiriant aliskireno pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioneurozinė edema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir (arba) liežuvio patinimas), atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistinių preparatų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB), vartojimo.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų apie angioneurozinę edemą ir reakcijas panašias į angioneurozinę edemą, skiriant aliskireną kartu su AKF inhibitoriais ir/arba ARB.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant ir anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo ar angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, atsiradus galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patękus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų funkcijos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant aliskireno įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito nedažnai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, aliskirenas kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų RAAS veikiančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiančios preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m²), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija. Remiantis ribotais vaisto saugumo savybių duomenimis, gautais atlikus farmakokinetikos tyrimą aliskireno skiriant 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams, tikėtina, kad vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašūs į nepageidaujamų reakcijų pobūdį hipertenzija sergantiems suaugusiesiems. Kaip ir vartojant kitų RAAS blokatorių, aliskirenu gydomiems vaikams galvos skausmas yra dažnas nepageidaujamas reiškinys.

Amlodipinas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	leukopenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti:	alerginės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti:	hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija
Reti:	sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	mieguistumas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje)
Nedažni:	tremoras, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė, hipesteziya, paresteziya
Labai reti:	raumenų tonuso padidėjimas, periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	
Nedažni:	regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)

Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Dažni:	palpitacija
Labai reti:	miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimai (įskaitant bradikardiją, skilvelių tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	veido ir kaklo paraudimas
Labai reti:	vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	dusulys, rinitas
Labai reti:	kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	pilvo skausmas, pykinimas
Nedažni:	vėmimas, dispepsija, sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą), burnos sausmė
Labai reti:	pankreatitas, gastritas, dantenų hiperplazija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti:	hepatitas, gelta, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (daugiausia susijęs su cholestaze)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	plaukų slinkimas, purpura, odos išblyškimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, bėrimas, egzantema
Labai reti:	angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, <i>Stevens-Johnson'o</i> sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	čiurnų patinimas
Nedažni:	sąnarių skausmas, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	šlapinimosi sutrikimas, nikturija, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni:	impotencija, ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	edema, nuovargis
Nedažni:	krūtinės ląstos skausmas, astenija, skausmas, bendras negalavimas
Tyrimai	
Nedažni:	padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs kūno svoris

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Rasitrio sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemia, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždaros kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilklį panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausia tikėtina, kad perdozavus Rasitrio dėl antihipertenzinio aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio poveikio pasireikš hipotenzija.

Perdozavus aliskireno, labiausia tikėtina, kad dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireikš hipotenzija.

Turimi duomenys rodo, kad stipriai perdozavus amlodipino, gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Perdozavus amlodipino, pasireiškė ryškos ir galimai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos atvejų, įskaitant mirtį lėmusio šoko atvejus.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Gydymas

Jei perdozavus Rasitrio pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

Perdozavus amlodipino ir pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą palaikančias priemones, t. y. dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkcijas, pakelti galūnes, kontroliuoti cirkuliuojančių skysčių tūrį ir šlapimo išskyrimą.

Kraujagyslių tonusui ir kraujospūdžiui atstatyti gali būti naudinga skirti vazokonstriktorių tais atvejais, kai jų vartoti nėra kontraindikacijų. Povežiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gluconato.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Nustatyta, kad sveikiems savanoriams praėjus ne daugiau kaip 2 valandoms po 10 mg amlodipino dozės pavartojimo išgėrus aktyvintosios anglies, sumažėjo amlodipino absorbcijos greitis.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su plazmos baltymais, nesitikima, kad perdozavimo atveju galėtų būti naudingos dializės procedūros.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (<2 % geriamojo vaistinio preparato klirensa). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai, renino inhibitoriai;
ATC kodas – C09XA54

Rasitrio sudėtyje yra trys veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios ir viena kitą papildančios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti: aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių grupei, amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių grupei, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Vartojant šių veikliųjų medžiagų derinį, dėl jungtinio poveikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimui, kalcio kanalų reguliuojamam kraujagyslių išsiplėtimui bei natrio chlorido ekskrecijai kraujospūdis sumažėja labiau nei vartojant atitinkamų dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą paskyrus Rasitrio, kliniškai reikšmingai sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujospūdis, ir toks poveikis išliko visą 24 valandų trukmės laikotarpį tarp dozių vartojimo. 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis monitoruojant kraujospūdį pastebėta, kad vartojant Rasitrio kraujospūdžio sumažėjimas kiekvieną valandą (įskaitant ir ankstyvo ryto valandas) buvo didesnis nei vartojant kurių nors dviejų veikliųjų medžiagų derinių.

Rasitrio poveikis buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 181 pacientas, iš jų 773 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatyta vidutinio sunkumo hipertenzija (vidutinis sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis [vsSKS] 160-180 mmHg), o 408 pacientams – sunki hipertenzija (vsSKS >180 mmHg). Didelė dalis pacientų buvo nutukusių (49 %), o daugiau kaip 14 % visos tyrimo populiacijos sirgo diabetu. Per dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pirmąsias 4 savaites pacientams buvo skiriama trijų medžiagų aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (HCTZ) 150 mg/5 mg/12,5 mg derinys (N = 308) arba dviejų medžiagų aliskireno/HCTZ 150 mg/12,5 mg (N = 295), aliskireno/amlodipino 150 mg/5 mg (N = 282) ir amlodipino/HCTZ 5 mg/12,5 mg (N = 295) deriniai. Po 4 savaičių pacientams dozė buvo iš karto padidinta ir papildomas dvigubai koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo 4 savaites buvo skiriama aliskireno/amlodipino/HCTZ 300 mg/10 mg/25 mg, aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg, aliskireno/amlodipino 300 mg/10 mg arba amlodipino/HCTZ 10 mg/25 mg.

Šio tyrimo duomenimis, paskyrus 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) nuo pradinio lygmens sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, t. y., 37,9/20,6 mmHg, lyginant su 31,4/18,0 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 28,0/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 30,8/17,0 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunki hipertenzija, grupėse. Sunkia hipertenzija (SKS ≥ 180 mmHg) sirgusiems pacientams Rasitrio ir dviejų medžiagų derinius vartojusiųjų grupėse kraujospūdis nuo pradinio lygio sumažėjo, atitinkamai, 49,5/22,5 mmHg palyginus su 38,1/17,6 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 33,2/14,3 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 39,9/17,8 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams. 588 pacientų pogrupio duomenimis, aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido (300 mg/10 mg/25 mg) derinį vartojusiųjų grupėje sistolinis ir diastolinis kraujospūdis nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo, atitinkamai, 39,7/21,1 mmHg palyginus su 31,3/18,74 mmHg sumažėjimu aliskireno/amlodipino (300 mg/10 mg) derinį, 25,5/12,5 mmHg sumažėjimu aliskireno/hidrochlorotiazido (300 mg/25 mg) derinį ir 29,2/16,4 mmHg sumažėjimu amlodipino/hidrochlorotiazido (10 mg/25 mg) derinį vartojusiems pacientams (šiam pogrupyje buvo nedaug vyresnių kaip 65 metų ir labai nedaug vyresnių kaip 75 metų amžiaus pacientų; šį pogrupį sudarė pacientai, kuriems nebuvo neįprastų kraujospūdžio pokyčių; pakitęs kraujospūdis apibrėžiamas kaip ≥ 10 mmHg padidėjęs sistolinis kraujospūdis vertinant tyrimo pradžioje arba jo pabaigoje (vertinamosios baigties)). Rasitrio poveikis pastebėtas jau po pirmosios savaitės nuo gydymo pradžios. Kraujospūdį mažinantis poveikis vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija sirgusiems pacientams nepriklausė nuo jų amžiaus, lyties, rasės, kūno masės indekso ir su antsvoriu susijusių sutrikimų (metabolinio sindromo ir diabeto).

Rasitrio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusiu nuo pradinės reikšmės plazmos renino aktyvumu (PRA) (-34 %), o tuo tarpu dviejų medžiagų amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio vartojimas PRA padidino (+170 %). Tokio skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė iki šiol nežinoma.

Vaisto saugumo tyrimo, kai vaisto atviru būdu buvo skiriama nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, metu kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas veiksmingumas. Skiriant 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę nuo 28-osios iki 54-osios savaitės, vidutinis kraujospūdis (sistolinis/diastolinis) sumažėjo 37,3/21,8 mmHg. Veiksmingas Rasitrio poveikis išliko visą vienerių metų trukmės gydymo laikotarpį, duomenų apie poveikio susilpnėjimą nenustatyta.

Atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, veikliaisiais preparatais kontroliuotame, 36 savaičių trukmės tyrime dalyvavo senyvi pacientai, kurių kraujospūdis buvo nepakankamai kontroliuojamas vartojant aliskireno/HCTZ 300 mg/25 mg (SKS ≥ 140 mmHg); šio tyrimo duomenimis, 300 mg/10 mg/25 mg Rasitrio dozę vartojusiems pacientams 36-ąją savaitę nustatytas kliniškai reikšmingai papildomai sumažėjęs kraujospūdis (nuo vsSKS/vsDKS sumažėjimo 15,0/8,6 mmHg 22-ąją savaitę iki sumažėjimo 30,8/14,1 mmHg 36-ąją savaitę).

Jau baigtų klinikinių tyrimų metu Rasitrio buvo skiriamas daugiau kaip 1 155 pacientams, iš jų 182 pacientams vaisto buvo skirta vienerius metus ar ilgiau. Skiriant iki 300 mg/10 mg/25 mg vaisto dozes, Rasitrio buvo gerai toleruojamas, o bendras nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiems pacientams, tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireišimą. Trumpalaikio veikliaisiais preparatais kontroliuojamo tyrimo duomenimis, bet kurių galimai su hipotenzija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis vartojant Rasitrio buvo 4,9 %, lyginant su iki 3,7 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse. 65 metų ir vyresniems pacientams, šis dažnis vartojant Rasitrio buvo 10,2 %, lyginant su iki 5,4 % dažniu dviejų veikliųjų medžiagų derinių vartojusiųjų grupėse.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis niekaip nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi (tik išskyrus simptominės hipotenzijos pasireiškimą), kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Nepageidaujami reiškiniai paprastai buvo nesunkūs ir praeinantys. Duomenų apie vaisto saugumą vyresniems kaip 75 metų pacientams ir tiems, kurie serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, yra labai nedaug. Dėl kliniškai reikšmingo nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo gydymą nutraukė 3,6 % Rasitrio vartojusių pacientų, lyginant su 2,4 % aliskireno/amlodipino, 0,7 % aliskireno/hidrochlorotiazido ir 2,7 % amlodipino/hidrochlorotiazido vartojusiųjų.

Aliskirenas

Aliskirenas yra veiklus vartojant per burną, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno virtimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys vaistiniai preparatai (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50-80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85-90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Aliskirenas buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Aliskireno monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant ir tam tikrų AKF inhibitorių bei ARB. 12 savaičių skiriant 300 mg aliskireno dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretikų hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Aliskirenas pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su hidrochlorotiazidu.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusiųjų grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusiųjų grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaitių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems 65 metų ar vyresniems pacientams ir labai senyviems 75 metų ar vyresniems pacientams (30 %) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno dozę, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien aliskirenu gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (<1 %) aliskireno skiriant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksčio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaitių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 820 pacientų, kuriems buvo išeminės kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, duomenimis, bazinį gydymą vartojantiems pacientams paskyrus aliskireno ir lyginant su placebo nenustatyta jokių skilvelio remodeliavimo proceso pokyčių vertinant pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolinį tūrį.

Sudėtiniai mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų, hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo, pasikartojusio miokardo infarkto, insulto ir gaivinimo dėl staigios mirties dažnių rodikliai aliskireno vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje buvo panašūs. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, reikšmingai dažniau pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugumai pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinama baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jį skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,11 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 1,00, 1,23, 2-kryptis $p = 0,05$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis (37,9 % lyginant su 30,2 %). Ypatingai padidėjo inkstų funkcijos sutrikimų (atitinkamai, 14,0 % ir 12,1 %), hiperkalemijos (38,9 % ir 28,8 %), su hipotenzija susijusių reiškinių (19,7 % ir 16,2 %) ir patvirtintų insulto vertinamųjų baigčių (3,4 % ir 2,6 %) pasireiškimo dažnis. Padidėjęs insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakankamumu.

Apie palankų aliskireno poveikį mirtingumui ir sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis duomenų kol kas nėra.

Ilgalaikio aliskireno vartojimo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams veiksmingumo duomenų iki šiol nėra (žr. 4.4 skyrių).

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

Amlodipinas

Rasitrio sudėtyje esantis amlodipinas slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų.

Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Nustatytas palankus klinikinis amlodipino poveikis lėtine stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kadangi šie vaistiniai preparatai gali didinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų išsivystymo atėityje bei mirtingumo riziką.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinių ir lipidų kiekį mažinančių preparatų klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* – ALLHAT); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija <35 mg/dl arba <0,906 mmol/l (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupė (10,2 % lyginant su 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,03]; $p = 0,20$.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra natrio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja plazmos renino aktyvumas, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rasitrio tyrimų su visais pirmine arterine hipertenzija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskireno/amlodipino/hidrochlorotiazido derinys

Pavartojus per burną fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, didžiausia aliskireno koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-2 valandų, didžiausia amlodipino koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 8 valandų, o didžiausia hidrochlorotiazido koncentracija – po 2-3 valandų. Pavartojus fiksuotų dozių aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio tabletę, šių veikliųjų medžiagų absorbcijos greitis ir apimtis yra panašūs į šiuos rodiklius medžiagų vartojant atskirais preparatais.

Maisto poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad vartojant fiksuotų 300 mg/10 mg/25 mg dozių derinio tabletę kartu su įprastu daug riebalų turinčiu maistu, aliskireno absorbcijos greitis ir apimtis iš fiksuotų dozių derinio tabletės sumažėjo panašiai tiek pat, kaip ir vartojant su maistu vien aliskireno. Maistas neturėjo jokio įtakos fiksuotų dozių derinio tabletės sudėtyje esančių amlodipino ir hidrochlorotiazido farmakokinetikai.

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujyje susidaro po 1-3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2-3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno $C_{\max}$ ir iki 70 % AUC. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, nedaug riebalų turintis maistas sumažina $C_{\max}$ iki 76% ir AUC_{0-tau} iki 67% hipertenzija sergantiems pacientams. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t. y., didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47-51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis pobūdis

Aliskireno ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75-600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir $C_{\max}$ padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo tiesinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos tyrimo duomenimis, 39 hipertenzija sergantiems 6-17 metų vaikams skiriant po 2 mg/kg arba 6 mg/kg kūno svorio aliskireno dozes per parą granulių pavidalu (po 3,125 mg tabletėje), jiems farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs į suaugusiesiems nustatytus šiuos rodiklius. Turimi duomenys nerodo, kad amžius, kūno svoris ar lytis turėtų reikšmingos įtakos sisteminei aliskireno ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amlodipinas

Absorbcija

Pavartojus per burną terapinę amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandų. Apskaičiuotas absolutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje cirkuliuojančio amlodipino yra susijungusio su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais; o 10 % nepakitusios medžiagos ir 60 % metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas.

Tiesinis pobūdis

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė, skiriant 5-10 mg terapines jo dozes.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai ($T_{\max}$ apie 2 valandos).

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminu. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Biotransformacija ir eliminacija

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Tiesinis pobūdis

Vartojant terapinę dozę, vidutinio AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozės dydžiui.

Ypatingos pacientų grupės

Rasitrio yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi sudėtyje yra hidrochlorotiazido, Rasitrio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pusiausvyrinė jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir $C_{\max}$ rodiklis svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Aliskireno nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aliskireno negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug ($C_{\max}$ rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos.

Kadangi hidrochlorotiazidas beveik išimtinai šalinamas pro inkstus, tikėtina, kad inkstų funkcija ženkliai įtakoja šios veikliosios medžiagos kinetikos rodiklius. Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rasitrinio draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC rodiklis didėja maždaug 40-60 %. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams vaisto reikia vartoti atsargiai.

Senyvi pacientai

Duomenų apie vartojant Rasitrinio susidarančią sistemine ekspoziciją senyviems pacientams nėra. Skiriant vien aliskireno, jo AUC rodiklis senyviems asmenims (vyresniems kaip 65 metų) yra 50 % didesnis nei jauniems asmenims. Laikas, per kurį pasiekiamą didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus ir senyviems, ir jauniems pacientams. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs mažėti, todėl didėja AUC rodiklis ir pusinės eliminacijos laikas. Todėl Rasitrinio rekomenduojama ypatingai atsargiai skirti 65 metų ir vyresniems pacientams, ir ypatingai atsargiai skirti 75 metų ar vyresniems pacientams (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių. Specifinių duomenų apie hidrochlorotiazido poveikį senyviems pacientams nėra.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Rasitrinio farmakokinetika nebuvo tirta. Farmakokinetikos tyrimas populiacijoje buvo atliktas 74 hipertenzija sergantiems vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus (34 pacientai nuo 6 iki 12 metų, 28 pacientai nuo 13 iki 17 metų) vartojusiems amlodipiną nuo 1,25 iki 20 mg vieną arba du kartus per parą. Vaikams nuo 6 iki 12 metų ir paaugliams nuo 13 iki 17 metų tipiškas oralinis klirensas buvo 22,5 ir 27,4 l/val. vyriškos lyties ir, atitinkamai 16,4 ir 21,3 l/val. moteriškos lyties. Buvo pastebėtas didelis kintamumas tarp individų. Vaikų iki 6 metų amžiaus tyrimo duomenys yra riboti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino deriniai

Ikiklinikinių toksinio Rasitrinio poveikio tyrimų neatlikta, kadangi šie tyrimai atlikti kiekvienai veikliajai medžiagai atskirai.

Ikiklinikinių tyrimų metu išsamiai ištirtos aliskireno/hidrochlorotiazido ir aliskireno/amlodipino derinių toksinio poveikio savybės. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad abu šie deriniai paprastai buvo gerai toleruojami. 2 savaitių ir 13 savaitių trukmės geriamųjų derinių toksinio poveikio tyrimų duomenys atitiko kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai toksinio poveikio duomenis.

Aliskirenas

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimų su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimų su transgeninėmis pelėmis metu kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9-11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozė žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1-4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

Amlodipinas

Amlodipino saugumo savybės gerai ištirtos tiek klinikinių, tiek ikiklinikinių tyrimų metu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vaisingumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato dozė, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatyta mažesnė spermos koncentracija ir subrendusių spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms buvo panaši, o žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiuojus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Hidrochlorotiazidas

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų tyrimų duomenimis, nepageidaujamo hidrochlorotiazido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaikingumui nenustatyta, kai buvo skiriamos geriamosios, atitinkamai, iki 100 mg/kg ir 4 mg/kg per parą preparato dozės prieš poravimąsi ir visą gestacijos laikotarpį. Šios pelėms ir žiurkėms skirtos hidrochlorotiazido dozės atitinka 19 kartų ir 1,5 karto didesnes dozes nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui, skaičiuojant pagal mg/m^2 kūno paviršiaus ploto rodiklį (skaičiavimams naudota per burną vartojama 25 mg paros dozė 60 kg sveriančiam pacientui).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
2 metai

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
2 metai

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės.

PVC/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) – aliuminio lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

Vienadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56x1 tabletės.

Grupinė pakuotė, sudaryta iš vienadozių pakuočių (perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių), kurioje yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

PA/aliuminio/PVC – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 14, 28 arba 56 tabletės.

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/049-060

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 m. lapkričio mėn. 22 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti klinikinio tyrimo ALTITUDE galutinę ataskaitą, įtraukiant vienerių metų trukmės aktyvios gydymo fazės tyrimo teisinio duomenis, apimant du skirtingus periodus.	2013 10 31

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/001	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/009	14 tablečių (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/002	28 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/010	28 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/003	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/004	56 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/011	56 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/007	56 tabletės (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/005	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/006	98 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletes), dalis.

Nebus parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/012

98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

EU/1/11/730/008

98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE viena dozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/012	98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/008	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/013	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/021	14 tablečių (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/014	28 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/022	28 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/015	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/016	56 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/023	56 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/019	56 tabletės (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/017	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/018	98 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletes), dalis.

Nebus parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/024

98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

EU/1/11/730/020

98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE viena dozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/024	98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/020	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/025	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/033	14 tablečių (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/026	28 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/034	28 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/027	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/028	56 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/035	56 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/031	56 tabletės (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/029	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/030	98 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletes), dalis.

Nebus parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/036

98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

EU/1/11/730/032

98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE viena dozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletės) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/036	98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/032	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/037	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/045	14 tablečių (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/038	28 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/046	28 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/039	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/040	56 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/047	56 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/043	56 tabletės (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/041	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/042	98 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletes), dalis.

Nebus parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/048

98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

EU/1/11/730/044

98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE viena dozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletės) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/048	98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/044	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI AR KARTONO DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/049	14 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/057	14 tablečių (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/050	28 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/058	28 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/051	30 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/052	56 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/059	56 tabletės (PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/055	56 tabletės (PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/053	90 tablečių (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/054	98 tabletės (PVC/PCTFE lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletes) – BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49 tabletes), dalis.
Grupinės pakuotės, kurią sudaro 2 pakuotės (kiekvienoje jų yra po 49x1 tabletes), dalis.

Nebus parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/060

98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)

EU/1/11/730/056

98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE viena dozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI 98 TABLEČIŲ PAKUOTEI (2 pakuotės po 49 plėvele dengtas tabletės) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (aliskireno hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes).
Grupinė pakuotė, kurioje yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/730/060	98 tabletės (2x49, PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės)
EU/1/11/730/056	98 tabletės (2x49x1, PVC/PCTFE vienadozės lizdinės plokštelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/aliuminio/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELĒ

Vaistinis preparāts nebelegistrēts

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio
3. Kaip vartoti Rasitrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasitrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasitrio

Rasitrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu, amlodipinu ir hidrochlorotiazidu. Visos šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

- Aliskirenas yra medžiaga, kuri priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Šios grupės vaistai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.
- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti; todėl kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasitrio vartojamas

Rasitrio vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurie tuo pačiu metu, bet kaip atskirus vaistinius preparatus jau vartojo aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido kraujospūdžiui reguliuoti. Tokiu būdu šiems pacientams gali būti palankiau vartoti vieną tabletę, kurios sudėtyje yra visų trijų veikliųjų medžiagų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio

Rasitrio vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui, amlodipinui, kitiems dihidropiridinių grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams), hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); jeigu manote, kad galite būti alergiški, nevartokite Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums pasireiškė šios angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema vartojant aliskireno,
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - angioneurozinė edema dėl nežinomų priežasčių;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Rasitrio vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jums yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant gydymo kalio kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas;
- jeigu natrio kiekis kraujyje yra per mažas;
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalų);
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos vožtuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio miokardo infarkto Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš aukščiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasitrio:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Rasitrio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras), įskaitant tuos atvejus, jeigu Jums persodintas inkstas, arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasitrio ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;

- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 - arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jei Jūs esate 65 metų amžiaus ar vyresnis (žr. toliau skyrių „Senyviems pacientams“ (65 metų ar vyresniams));
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiūvimas, bendras silpnumas, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, silpnumas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Rasitrio sudėtyje) poveikį;
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Rasitrio vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Rasitrio vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Rasitrio gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Vaikams ir paaugliams

Rasitrio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Senyviems pacientams

Jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresni, turite apie tai pasakyti gydytojui, kadangi Jums gali dažniau pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių (informacija apie galimą šalutinį poveikį pateikta 4 skyriuje). Gydytojas atidžiai apsvarys, ar Jums tinka vartoti Rasitrio. Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, gydytojas gali norėti dažniau matuoti Jūsų kraujospūdį.

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasitrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kurią nors iš toliau išvardytų vaistų:

- ciklosporino (vaisto vartojamo transplantologijoje apsaugoti nuo organo atmetimo ar kitų būklių, pvz., reumatooidinio artrito ar atopinio dermatito);
- itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinių infekcijų gydymui);
- chinidino (vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimo gydymui);

- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šioms vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (nereguliarius širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodaroną (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto);
- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- vaistų, reguliuojančių širdies ritmą;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- steroidų;
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- vaistų nuo artrito;

- stemplės išopėjimui ir uždegimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., karbenoksolono);
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pavyzdžiui, virškinimo trakto spazmams, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbinė priemonė anestezijos metu);
- cholestiramino ir kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, amfotericino ar penicilino G.

Rasitrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Jeigu gydydamiesi šiuo vaistu vartosite alkoholio, dėl Rasitrio sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio Jums gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypatingai atsistojus iš sėdimos padėties.

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasitrio vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasitrio prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasitrio. Rasitrio yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasitrio nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia šių požymių, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasitrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Vartojimo būdas

Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasitrio dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasitrio tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasitrio

Pamiršus pavartoti Rasitrio dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, ją tiesiog išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykites pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasitrio vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo šie:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimas
- sumažėjęs kraujospūdis
- plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi pradžioje Jums pasireiškėtų toliau išvardytų požymių:

Rasitrio vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. 65 metų amžiaus ar vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu Rasitrio vartojusiems pacientams sumažėjęs kraujospūdis pasireiškėda dažniau nei tiems, kurie vartojo tik dviejų veikliųjų medžiagų aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido derinius (žr. 2 skyrių).

Vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra vien aliskireno, vien amlodipino arba vien hidrochlorotiazido, gauta pranešimų apie pasireiškusių toliau išvardytus šalutinius reiškinius, kurie gali būti sunkūs.

Aliskirenas

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus (pasireiškimo dažnis nežinomas):

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis (*gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).

Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys.
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai).

Galimas šalutinis poveikis

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas
- sąnarių skausmas (artralgija)
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- svaigulys.

Nedažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*)

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- inkstų veiklos sutrikimas įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- sumažėjęs kraujospūdis
- stiprus juntamas širdies plakimas
- kosulys
- niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė)
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti (*gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių*)

- sunki alerginė reakcija (anafilaktinė reakcija)
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- angioneurozinė edema (jių simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- paraudusi oda (eritema).

Amlodipinas

Vien amlodipino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- mieguistumas
- svaigulys
- galvos skausmas (ypač vaisto vartojimo pradžioje)
- veido ir kaklo paraudimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- čiurnų patinimas
- patinimas
- nuovargis
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- nemiga
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)
- depresija
- drebėjimas
- skonio pojūčio sutrikimas
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas
- sumažėjęs odos jautrumas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)
- spengimas ausyse
- sumažėjęs kraujospūdis
- dusulys
- sloga
- vėmimas
- nemalonūs pojūtis skrandyje pavalgius
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
- burnos sausmė
- plaukų slinkimas
- purpurinės spalvos odos dėmės
- pakitusi odos spalva
- sustiprėjęs prakaitavimas
- niežulys; bėrimas
- išplitęs bėrimas
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- raumenų mėšlungis
- nugaros skausmas
- šlapinimosi sutrikimas
- padažnėjęs šlapinimasis naktį
- padažnėjęs šlapinimasis
- impotencija
- krūtų padidėjimas vyrams
- krūtinės ląstos skausmas
- silpnumas
- skausmas
- bendras negalavimas
- padidėjęs kūno svoris
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius
- alerginė reakcija su tokiais simptomais, kaip bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose
- miokardo infarktas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- kraujagyslių uždegimas

- kosulys
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas
- skrandžio gleivinės uždegimas
- kraujavimas iš dantenų, dantenų jautrumas ar padidėjimas
- kepenų uždegimas
- kepenų sutrikimas, kuris gali pasireikšti odos ir akių baltymų gelta ar patamsėjusiu šlapimu
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai
- angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, plaštakų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas)
- odos reakcija su odos paraudimu ir pleiskanojimu, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių; odos sausmė, bėrimas, niežtintis bėrimas
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi; bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas
- daugiausia veido ir gerklės patinimas
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Hidrochlorotiazidas

Vien hidrochlorotiazido vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie negali būti įvertinti pagal turimus duomenis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- svaigulys ar alpimas atsistojus
- sumažėjęs apetitas
- pykinimas ir vėmimas
- niežtintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynėmis susidarymu po oda)
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- liūdna nuotaika (depresija)
- miego sutrikimas
- svaigulys
- galvos skausmas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- nemalonius pojūtis pilve
- vidurių užkietėjimas
- viduriavimas
- kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- padidėjęs cukraus kiekis šlapime.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- silpnumas
- mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai)
- sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- raumenų spazmai
- žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- karščiavimas.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasitrio vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rasitrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Rasitrio tabletes reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasitrio sudėtis

- Kiekvienoje Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Rasitrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra baltai violetinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „YIY“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 30 arba 90 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes) perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio
3. Kaip vartoti Rasitrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasitrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasitrio

Rasitrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu, amlodipinu ir hidrochlorotiazidu. Visos šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

- Aliskirenas yra medžiaga, kuri priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Šios grupės vaistai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.
- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti; todėl kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasitrio vartojamas

Rasitrio vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurie tuo pačiu metu, bet kaip atskirus vaistinius preparatus jau vartojo aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido kraujospūdžiui reguliuoti. Tokiu būdu šiems pacientams gali būti palankiau vartoti vieną tabletę, kurios sudėtyje yra visų trijų veikliųjų medžiagų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio

Rasitrio vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui, amlodipinui, kitiems dihidropiridinių grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams), hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); jeigu manote, kad galite būti alergiški, nevartokite Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums pasireiškė šios angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema vartojant aliskireno,
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - angioneurozinė edema dėl nežinomų priežasčių;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Rasitrio vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jums yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant gydymo kalio kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas;
- jeigu natrio kiekis kraujyje yra per mažas;
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalai);
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos vožtuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio miokardo infarkto Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš aukščiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasitrio:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Rasitrio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras), įskaitant tuos atvejus, jeigu Jums persodintas inkstas, arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasitrio ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;

- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 - arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jei Jūs esate 65 metų amžiaus ar vyresnis (žr. toliau skyrių „Senyviems pacientams“ (65 metų ar vyresniams));
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiūvimas, bendras silpnumas, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, silpnumas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Rasitrio sudėtyje) poveikį;
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Rasitrio vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Rasitrio vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Rasitrio gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Vaikams ir paaugliams

Rasitrio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Senyviems pacientams

Jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresni, turite apie tai pasakyti gydytojui, kadangi Jums gali dažniau pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių (informacija apie galimą šalutinį poveikį pateikta 4 skyriuje). Gydytojas atidžiai apsvarys, ar Jums tinka vartoti Rasitrio. Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, gydytojas gali norėti dažniau matuoti Jūsų kraujospūdį.

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasitrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kurią nors iš toliau išvardytų vaistų:

- ciklosporino (vaisto vartojamo transplantologijoje apsaugoti nuo organo atmetimo ar kitų būklių, pvz., reumatooidinio artrito ar atopinio dermatito);
- itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinių infekcijų gydymui);
- chinidino (vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimo gydymui);

- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šioms vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (nereguliarius širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodarono (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto);
- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- vaistų, reguliuojančių širdies ritmą;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- steroidų;
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- vaistų nuo artrito;

- stemplės išopėjimui ir uždegimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., karbenoksolono);
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pavyzdžiui, virškinimo trakto spazmams, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbinė priemonė anestezijos metu);
- cholestiramino ir kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, amfotericino ar penicilino G.

Rasitrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Jeigu gydydamiesi šiuo vaistu vartosite alkoholio, dėl Rasitrio sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio Jums gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypatingai atsistojus iš sėdimos padėties.

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasitrio vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasitrio prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasitrio. Rasitrio yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasitrio nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia šių požymių, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasitrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Vartojimo būdas

Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasitrio dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasitrio tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasitrio

Pamiršus pavartoti Rasitrio dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, ją tiesiog išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykites pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasitrio vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo šie:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimas
- sumažėjęs kraujospūdis
- plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi pradžioje Jums pasireikštų toliau išvardytų požymių:

Rasitrio vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. 65 metų amžiaus ar vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu Rasitrio vartojusiems pacientams sumažėjęs kraujospūdis pasireiškėda dažniau nei tiems, kurie vartojo tik dviejų veikliųjų medžiagų aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido derinius (žr. 2 skyrių).

Vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra vien aliskireno, vien amlodipino arba vien hidrochlorotiazido, gauta pranešimų apie pasireiškusių toliau išvardytus šalutinius reiškinius, kurie gali būti sunkūs.

Aliskirenas

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus(pasireiškimo dažnis nežinomas):

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis (*gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).

Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys.
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai).

Galimas šalutinis poveikis

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas
- sąnarių skausmas (artralgija)
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- svaigulys.

Nedažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*)

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- inkstų veiklos sutrikimas įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- sumažėjęs kraujospūdis
- stiprus juntamas širdies plakimas
- kosulys
- niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė)
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti (*gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių*)

- sunki alerginė reakcija (anafilaktinė reakcija)
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- angioneurozinė edema (jių simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- paraudusi oda (eritema).

Amlodipinas

Vien amlodipino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- mieguistumas
- svaigulys
- galvos skausmas (ypač vaisto vartojimo pradžioje)
- veido ir kaklo paraudimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- čiurnų patinimas
- patinimas
- nuovargis
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- nemiga
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)
- depresija
- drebėjimas
- skonio pojūčio sutrikimas
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas
- sumažėjęs odos jautrumas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)
- spengimas ausyse
- sumažėjęs kraujospūdis
- dusulys
- sloga
- vėmimas
- nemalonus pojūtis skrandyje pavalgius
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
- burnos sausmė
- plaukų slinkimas
- purpurinės spalvos odos dėmės
- pakitusi odos spalva
- sustiprėjęs prakaitavimas
- niežulys; bėrimas
- išplitęs bėrimas
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- raumenų mėšlungis
- nugaros skausmas
- šlapinimosi sutrikimas
- padažnėjęs šlapinimasis naktį
- padažnėjęs šlapinimasis
- impotencija
- krūtų padidėjimas vyrams
- krūtinės ląstos skausmas
- silpnumas
- skausmas
- bendras negalavimas
- padidėjęs kūno svoris
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius
- alerginė reakcija su tokiais simptomais, kaip bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose
- miokardo infarktas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- kraujagyslių uždegimas

- kosulys
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas
- skrandžio gleivinės uždegimas
- kraujavimas iš dantenų, dantenų jautrumas ar padidėjimas
- kepenų uždegimas
- kepenų sutrikimas, kuris gali pasireikšti odos ir akių baltymų gelta ar patamsėjusiu šlapimu
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai
- angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, plaštakų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas)
- odos reakcija su odos paraudimu ir pleiskanojimu, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių; odos sausmė, bėrimas, niežtintis bėrimas
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi; bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas
- daugiausia veido ir gerklės patinimas
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Hidrochlorotiazidas

Vien hidrochlorotiazido vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie negali būti įvertinti pagal turimus duomenis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- svaigulys ar alpimas atsistojus
- sumažėjęs apetitas
- pykinimas ir vėmimas
- niežtintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynėmis susidarymu po oda)
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- liūdna nuotaika (depresija)
- miego sutrikimas
- svaigulys
- galvos skausmas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- nemalonius pojūtis pilve
- vidurių užkietėjimas
- viduriavimas
- kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- padidėjęs cukraus kiekis šlapime.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- silpnumas
- mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai)
- sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- raumenų spazmai
- žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- karščiavimas.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasitrio vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rasitrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Rasitrio tabletes reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasitrio sudėtis

- Kiekvienoje Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kros повідonas, повідonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Rasitrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LIL“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 30 arba 90 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes) perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio
3. Kaip vartoti Rasitrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasitrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasitrio

Rasitrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu, amlodipinu ir hidrochlorotiazidu. Visos šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

- Aliskirenas yra medžiaga, kuri priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Šios grupės vaistai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.
- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti; todėl kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasitrio vartojamas

Rasitrio vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurie tuo pačiu metu, bet kaip atskirus vaistinius preparatus jau vartojo aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido kraujospūdžiui reguliuoti. Tokiu būdu šiems pacientams gali būti palankiau vartoti vieną tabletę, kurios sudėtyje yra visų trijų veikliųjų medžiagų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio

Rasitrio vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui, amlodipinui, kitiems dihidropiridinių grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams), hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); jeigu manote, kad galite būti alergiški, nevartokite Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums pasireiškė šios angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema vartojant aliskireno,
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - angioneurozinė edema dėl nežinomų priežasčių;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Rasitrio vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jums yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant gydymo kalio kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas;
- jeigu natrio kiekis kraujyje yra per mažas;
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalų);
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos vožtuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio miokardo infarkto Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš aukščiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasitrio:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Rasitrio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras), įskaitant tuos atvejus, jeigu Jums persodintas inkstas, arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasitrio ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;

- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 - arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jei Jūs esate 65 metų amžiaus ar vyresnis (žr. toliau skyrių „Senyviems pacientams“ (65 metų ar vyresniams));
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiūvimas, bendras silpnumas, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, silpnumas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Rasitrio sudėtyje) poveikį;
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Rasitrio vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Rasitrio vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Rasitrio gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Vaikams ir paaugliams

Rasitrio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Senyviems pacientams

Jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresni, turite apie tai pasakyti gydytojui, kadangi Jums gali dažniau pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių (informacija apie galimą šalutinį poveikį pateikta 4 skyriuje). Gydytojas atidžiai apsvarys, ar Jums tinka vartoti Rasitrio. Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, gydytojas gali norėti dažniau matuoti Jūsų kraujospūdį.

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasitrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kurią nors iš toliau išvardytų vaistų:

- ciklosporino (vaisto vartojamo transplantologijoje apsaugoti nuo organo atmetimo ar kitų būklių, pvz., reumatooidinio artrito ar atopinio dermatito);
- itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinių infekcijų gydymui);
- chinidino (vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimo gydymui);

- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šioms vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (nereguliarius širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodaroną (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto);
- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- vaistų, reguliuojančių širdies ritmą;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- steroidų;
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- vaistų nuo artrito;

- stemplės išopėjimui ir uždegimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., karbenoksolono);
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pavyzdžiui, virškinimo trakto spazmams, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbinė priemonė anestezijos metu);
- cholestiramino ir kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, amfotericino ar penicilino G.

Rasitrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Jeigu gydydamiesi šiuo vaistu vartosite alkoholio, dėl Rasitrio sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio Jums gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypatingai atsistojus iš sėdimos padėties.

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasitrio vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasitrio prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasitrio. Rasitrio yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasitrio nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia šių požymių, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasitrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Vartojimo būdas

Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasitrio dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasitrio tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasitrio

Pamiršus pavartoti Rasitrio dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, ją tiesiog išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykites pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasitrio vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo šie:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimas
- sumažėjęs kraujospūdis
- plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi pradžioje Jums pasireikštų toliau išvardytų požymių:

Rasitrio vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. 65 metų amžiaus ar vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu Rasitrio vartojusiems pacientams sumažėjęs kraujospūdis pasireiškėda dažniau nei tiems, kurie vartojo tik dviejų veikliųjų medžiagų aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido derinius (žr. 2 skyrių).

Vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra vien aliskireno, vien amlodipino arba vien hidrochlorotiazido, gauta pranešimų apie pasireiškusių toliau išvardytus šalutinius reiškinius, kurie gali būti sunkūs.

Aliskirenas

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus (pasireiškimo dažnis nežinomas):

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis (*gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).

Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys.
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai).

Galimas šalutinis poveikis

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas
- sąnarių skausmas (artralgija)
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- svaigulys.

Nedažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*)

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- inkstų veiklos sutrikimas įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- sumažėjęs kraujospūdis
- stiprus juntamas širdies plakimas
- kosulys
- niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė)
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti (*gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių*)

- sunki alerginė reakcija (anafilaktinė reakcija)
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- angioneurozinė edema (jių simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- paraudusi oda (eritema).

Amlodipinas

Vien amlodipino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- mieguistumas
- svaigulys
- galvos skausmas (ypač vaisto vartojimo pradžioje)
- veido ir kaklo paraudimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- čiurnų patinimas
- patinimas
- nuovargis
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- nemiga
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)
- depresija
- drebėjimas
- skonio pojūčio sutrikimas
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas
- sumažėjęs odos jautrumas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)
- spengimas ausyse
- sumažėjęs kraujospūdis
- dusulys
- sloga
- vėmimas
- nemalonūs pojūtis skrandyje pavalgius
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
- burnos sausmė
- plaukų slinkimas
- purpurinės spalvos odos dėmės
- pakitusi odos spalva
- sustiprėjęs prakaitavimas
- niežulys; bėrimas
- išplitęs bėrimas
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- raumenų mėšlungis
- nugaros skausmas
- šlapinimosi sutrikimas
- padažnėjęs šlapinimasis naktį
- padažnėjęs šlapinimasis
- impotencija
- krūtų padidėjimas vyrams
- krūtinės ląstos skausmas
- silpnumas
- skausmas
- bendras negalavimas
- padidėjęs kūno svoris
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius
- alerginė reakcija su tokiais simptomais, kaip bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose
- miokardo infarktas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- kraujagyslių uždegimas

- kosulys
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas
- skrandžio gleivinės uždegimas
- kraujavimas iš dantenų, dantenų jautrumas ar padidėjimas
- kepenų uždegimas
- kepenų sutrikimas, kuris gali pasireikšti odos ir akių baltymų gelta ar patamsėjusiu šlapimu
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai
- angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, plaštakų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas)
- odos reakcija su odos paraudimu ir pleiskanojimu, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių; odos sausmė, bėrimas, niežtintis bėrimas
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi; bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas
- daugiausia veido ir gerklės patinimas
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Hidrochlorotiazidas

Vien hidrochlorotiazido vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie negali būti įvertinti pagal turimus duomenis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- svaigulys ar alpimas atsistojus
- sumažėjęs apetitas
- pykinimas ir vėmimas
- niežtintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynų susidarymu po oda)
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- liūdna nuotaika (depresija)
- miego sutrikimas
- svaigulys
- galvos skausmas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- nemalonius pojūtis pilve
- vidurių užkietėjimas
- viduriavimas
- kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- padidėjęs cukraus kiekis šlapime.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- silpnumas
- mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai)
- sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- raumenų spazmai
- žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- karščiavimas.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasitrio vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rasitrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Rasitrio tabletes reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasitrio sudėtis

- Kiekvienoje Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 5 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Rasitrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai oranžiniai rudos spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „OIO“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 30 arba 90 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes) perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata (NA)
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 61299 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio
3. Kaip vartoti Rasitrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasitrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasitrio

Rasitrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu, amlodipinu ir hidrochlorotiazidu. Visos šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

- Aliskirenas yra medžiaga, kuri priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Šios grupės vaistai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.
- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti; todėl kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasitrio vartojamas

Rasitrio vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurie tuo pačiu metu, bet kaip atskirus vaistinius preparatus jau vartojo aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido kraujospūdžiui reguliuoti. Tokiu būdu šiems pacientams gali būti palankiau vartoti vieną tabletę, kurios sudėtyje yra visų trijų veikliųjų medžiagų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio

Rasitrio vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui, amlodipinui, kitiems dihidropiridinių grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams), hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); jeigu manote, kad galite būti alergiški, nevartokite Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums pasireiškė šios angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema vartojant aliskireno,
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - angioneurozinė edema dėl nežinomų priežasčių;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Rasitrio vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jums yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant gydymo kalio kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas;
- jeigu natrio kiekis kraujyje yra per mažas;
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalų);
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos vožtuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio miokardo infarkto Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš aukščiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasitrio:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Rasitrio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras), įskaitant tuos atvejus, jeigu Jums persodintas inkstas, arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasitrio ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;

- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 - arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jei Jūs esate 65 metų amžiaus ar vyresnis (žr. toliau skyrių „Senyviems pacientams“ (65 metų ar vyresniams));
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiovimas, bendras silpnumas, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, silpnumas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Rasitrio sudėtyje) poveikį;
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Rasitrio vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Rasitrio vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Rasitrio gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Vaikams ir paaugliams

Rasitrio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Senyviems pacientams

Jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresni, turite apie tai pasakyti gydytojui, kadangi Jums gali dažniau pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių (informacija apie galimą šalutinį poveikį pateikta 4 skyriuje). Gydytojas atidžiai apsvarys, ar Jums tinka vartoti Rasitrio. Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, gydytojas gali norėti dažniau matuoti Jūsų kraujospūdį.

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasitrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kurią nors iš toliau išvardytų vaistų:

- ciklosporino (vaisto vartojamo transplantologijoje apsaugoti nuo organo atmetimo ar kitų būklių, pvz., reumatooidinio artrito ar atopinio dermatito);
- itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinių infekcijų gydymui);
- chinidino (vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimo gydymui);

- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šioms vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (nereguliarius širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodarono (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto);
- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- vaistų, reguliuojančių širdies ritmą;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- steroidų;
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- vaistų nuo artrito;

- stemplės išopėjimui ir uždegimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., karbenoksolono);
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pavyzdžiui, virškinimo trakto spazmams, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbinė priemonė anestezijos metu);
- cholestiramino ir kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, amfotericino ar penicilino G.

Rasitrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Jeigu gydydamiesi šiuo vaistu vartosite alkoholio, dėl Rasitrio sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio Jums gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypatingai atsistojus iš sėdimos padėties.

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasitrio vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasitrio prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasitrio. Rasitrio yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasitrio nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia šių požymių, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasitrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Vartojimo būdas

Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasitrio dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasitrio tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasitrio

Pamiršus pavartoti Rasitrio dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, ją tiesiog išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykites pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasitrio vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo šie:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimas
- sumažėjęs kraujospūdis
- plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi pradžioje Jums pasireikštų toliau išvardytų požymių:

Rasitrio vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. 65 metų amžiaus ar vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu Rasitrio vartojusiems pacientams sumažėjęs kraujospūdis pasireiškėda dažniau nei tiems, kurie vartojo tik dviejų veikliųjų medžiagų aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido derinius (žr. 2 skyrių).

Vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra vien aliskireno, vien amlodipino arba vien hidrochlorotiazido, gauta pranešimų apie pasireiškusių toliau išvardytus šalutinius reiškinius, kurie gali būti sunkūs.

Aliskirenas

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus (pasireiškimi dažnis nežinomas):

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis (*gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).

Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys.
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai).

Galimas šalutinis poveikis

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas
- sąnarių skausmas (artralgija)
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- svaigulys.

Nedažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*)

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- inkstų veiklos sutrikimas įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- sumažėjęs kraujospūdis
- stiprus juntamas širdies plakimas
- kosulys
- niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė)
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti (*gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių*)

- sunki alerginė reakcija (anafilaktinė reakcija)
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- angioneurozinė edema (jių simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- paraudusi oda (eritema).

Amlodipinas

Vien amlodipino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- mieguistumas
- svaigulys
- galvos skausmas (ypač vaisto vartojimo pradžioje)
- veido ir kaklo paraudimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- čiurnų patinimas
- patinimas
- nuovargis
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- nemiga
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)
- depresija
- drebėjimas
- skonio pojūčio sutrikimas
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas
- sumažėjęs odos jautrumas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)
- spengimas ausyse
- sumažėjęs kraujospūdis
- dusulys
- sloga
- vėmimas
- nemalonus pojūtis skrandyje pavalgius
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
- burnos sausmė
- plaukų slinkimas
- purpurinės spalvos odos dėmės
- pakitusi odos spalva
- sustiprėjęs prakaitavimas
- niežulys; bėrimas
- išplitęs bėrimas
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- raumenų mėšlungis
- nugaros skausmas
- šlapinimosi sutrikimas
- padažnėjęs šlapinimasis naktį
- padažnėjęs šlapinimasis
- impotencija
- krūtų padidėjimas vyrams
- krūtinės ląstos skausmas
- silpnumas
- skausmas
- bendras negalavimas
- padidėjęs kūno svoris
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius
- alerginė reakcija su tokiais simptomais, kaip bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose
- miokardo infarktas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- kraujagyslių uždegimas

- kosulys
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas
- skrandžio gleivinės uždegimas
- kraujavimas iš dantenų, dantenų jautrumas ar padidėjimas
- kepenų uždegimas
- kepenų sutrikimas, kuris gali pasireikšti odos ir akių baltymų gelta ar patamsėjusiu šlapimu
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai
- angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, plaštakų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas)
- odos reakcija su odos paraudimu ir pleiskanojimu, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių; odos sausmė, bėrimas, niežtintis bėrimas
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi; bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas
- daugiausia veido ir gerklės patinimas
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Hidrochlorotiazidas

Vien hidrochlorotiazido vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie negali būti įvertinti pagal turimus duomenis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- svaigulys ar alpimas atsistojus
- sumažėjęs apetitas
- pykinimas ir vėmimas
- niežtintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynų susidarymu po oda)
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- liūdna nuotaika (depresija)
- miego sutrikimas
- svaigulys
- galvos skausmas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- nemalonius pojūtis pilve
- vidurių užkietėjimas
- viduriavimas
- kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- padidėjęs cukraus kiekis šlapime.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- silpnumas
- mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai)
- sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- raumenų spazmai
- žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- karščiavimas.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasitrio vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rasitrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Rasitrio tabletes reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasitrio sudėtis

- Kiekvienoje Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Rasitrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „UIU“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 30 arba 90 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes) perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas/amlodipinas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio
3. Kaip vartoti Rasitrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rasitrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rasitrio ir kam jis vartojamas

Kas yra Rasitrio

Rasitrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų, vadinamų aliskirenu, amlodipinu ir hidrochlorotiazidu. Visos šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (sergant hipertenzija).

- Aliskirenas yra medžiaga, kuri priklauso vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Šios grupės vaistai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažinus angiotenzino II kiekį, kraujagyslės gali atsipalaiduoti, ir todėl kraujospūdis mažėja.
- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama kalcio kanalų blokatoriais; šie vaistai padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį. Amlodipinas skatina kraujagysles išsiplėsti ir atsipalaiduoti; todėl kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Kam Rasitrio vartojamas

Rasitrio vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti suaugusiems pacientams, kurie tuo pačiu metu, bet kaip atskirus vaistinius preparatus jau vartojo aliskireno, amlodipino ir hidrochlorotiazido kraujospūdžiui reguliuoti. Tokiu būdu šiems pacientams gali būti palankiau vartoti vieną tabletę, kurios sudėtyje yra visų trijų veikliųjų medžiagų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rasitrio

Rasitrio vartoti negalima

- jeigu yra alergija aliskirenui, amlodipinui, kitiems dihidropiridinių grupės vaistams (vadinamiesiems kalcio kanalų blokatoriams), hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); jeigu manote, kad galite būti alergiški, nevartokite Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums pasireiškė šios angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema vartojant aliskireno,
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - angioneurozinė edema dėl nežinomų priežasčių;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Rasitrio vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jums yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant gydymo kalio kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas;
- jeigu natrio kiekis kraujyje yra per mažas;
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalų);
- jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų:
 - ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto),
 - itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - chinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jums yra labai sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums pasireiškia šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- jeigu Jums yra susiaurėjęs aortos vožtuvas širdyje (yra aortos stenozė);
- jeigu po ūminio miokardo infarkto Jums išsivystė širdies nepakankamumas.

Jeigu bet kuri iš aukščiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rasitrio:

- jeigu Jums pasireiškia vėmimas ar viduriavimas arba jeigu vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Rasitrio vartojimą ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate širdies liga;
- jeigu laikotės sumažinto druskos kiekio maiste dietos;
- jeigu 24 valandas ar ilgiau labai sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis ir (arba) jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (pvz., Jums reikia atlikti dializės procedūras), įskaitant tuos atvejus, jeigu Jums persodintas inkstas, arba yra Jūsų inkstus krauju aprūpinančios arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas;
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Rasitrio ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;

- jeigu sergate kepenų liga (yra sutrikusi kepenų veikla);
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 - arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jei Jūs esate 65 metų amžiaus ar vyresnis (žr. toliau skyrių „Senyviems pacientams“ (65 metų ar vyresniams));
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiūvimas, bendras silpnumas, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, silpnumas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Rasitrio sudėtyje) poveikį;
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Rasitrio vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.
- jeigu Jums yra inkstų arterijos stenozė (susiaurėjusios kraujagyslės viename ar abiejuose inkstuose);
- jeigu Jums yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (širdies liga, kai širdis negali tiekti pakankamai kraujo į įvairias kūno dalis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Rasitrio vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Rasitrio gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Vaikams ir paaugliams

Rasitrio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Senyviems pacientams

Jeigu esate 65 metų amžiaus ar vyresni, turite apie tai pasakyti gydytojui, kadangi Jums gali dažniau pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių (informacija apie galimą šalutinį poveikį pateikta 4 skyriuje). Gydytojas atidžiai apsvarys, ar Jums tinka vartoti Rasitrio. Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, gydytojas gali norėti dažniau matuoti Jūsų kraujospūdį.

Daugumai 65 metų ir vyresniems pacientams 300 mg aliskireno dozė nedavė papildomos naudos kraujospūdžio mažinimui lyginant su 150 mg doze.

Kiti vaistai ir Rasitrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepradėkite vartoti Rasitrio ir pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kurią nors iš toliau išvardytų vaistų:

- ciklosporino (vaisto vartojamo transplantologijoje apsaugoti nuo organo atmetimo ar kitų būklių, pvz., reumatooidinio artrito ar atopinio dermatito);
- itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinių infekcijų gydymui);
- chinidino (vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimo gydymui);

- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šioms vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (nereguliarus širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- ketokonazolo (grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą;
- klaritromicino, telitromicino, eritromicino (infekcijoms gydyti vartojamų antibiotikų);
- amjodarono (sutrikusiam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- atorvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- furozemido ar torazemido, kurie priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- rifampicino (apsaugoti nuo infekcijų ar infekcijoms gydyti vartojamo vaisto);
- jonažolės (*hypericum perforatum*) preparatų (nuotaikai gerinti vartojamo augalinio vaisto);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius), kuriuos ypač dažnai vartoja vyresni kaip 65 metų pacientai;
- diltiazemo (širdies sutrikimams gydyti vartojamo vaisto);
- ritonaviro (virusinei infekcijai gydyti vartojamo vaisto);
- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,
 arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- vaistų, reguliuojančių širdies ritmą;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- steroidų;
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- vaistų nuo artrito;

- stemplės išopėjimui ir uždegimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., karbenoksolono);
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pavyzdžiui, virškinimo trakto spazmams, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbinė priemonė anestezijos metu);
- cholestiramino ir kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų).

Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamo vaisto dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu vartojate vieną iš toliau išvardytų vaistų:

- furozemido ar torazemido (diuretikais vadinamų vaistų grupei priklausančių vaistų), kurie vartojami išskiriamo šlapimo kiekiui didinti ir taip pat tam tikriems širdies sutrikimams (širdies nepakankamumui) ar edemai (patinimui) gydyti;
- kai kurių infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo, amfotericino ar penicilino G.

Rasitrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgus, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Jeigu gydydamiesi šiuo vaistu vartosite alkoholio, dėl Rasitrio sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio Jums gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypatingai atsistojus iš sėdimos padėties.

Nėštumas

Nėščiosioms šio vaisto vartoti negalima (žr. skyrių „Rasitrio vartoti negalima“). Jeigu Jūs pastojote tuo metu, kai vartojote šį vaistą, skubiai nutraukite jo vartojimą ir pasakykite apie tai gydytojui. Jei manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti Rasitrio prieš planuojant pastojimą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Rasitrio. Rasitrio yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Rasitrio nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas. Jei Jums pasireiškia šių požymių, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Rasitrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Rasitrio dozė yra viena tabletė per parą.

Vartojimo būdas

Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Šio vaisto reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Šio vaisto vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Rasitrio dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Rasitrio tablečių, nedelsiant pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Rasitrio

Pamiršus pavartoti Rasitrio dozę, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, ją tiesiog išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykites pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rasitrio vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo šie:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimas
- sumažėjęs kraujospūdis
- plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi pradžioje Jums pasireikštų toliau išvardytų požymių:

Rasitrio vartojimo pradžioje gali pasireikšti su sumažėjusiu kraujospūdžiu susiję alpimas ir (arba) svaigimas prieš alpimą. 65 metų amžiaus ar vyresniems pacientams dažniau pasireiškia su sumažėjusiu kraujospūdžiu susijusių šalutinių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu Rasitrio vartojusiems pacientams sumažėjęs kraujospūdis pasireiškėda dažniau nei tiems, kurie vartojo tik dviejų veikliųjų medžiagų aliskireno/amlodipino, aliskireno/hidrochlorotiazido arba amlodipino/hidrochlorotiazido derinius (žr. 2 skyrių).

Vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra vien aliskireno, vien amlodipino arba vien hidrochlorotiazido, gauta pranešimų apie pasireiškusių toliau išvardytus šalutinius reiškinius, kurie gali būti sunkūs.

Aliskirenas

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus (pasireiškimo dažnis nežinomas):

Keletui pacientų pasireiškė šis sunkus šalutinis poveikis (*gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių*).

Skubiai pasakykite gydytojui, jei pasireiškė, kuris nors iš šių reiškinių:

- Sunki alerginė reakcija, kurios simptomai yra išbėrimas, niežėjimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys.
- Pykinimas, sumažėjęs apetitas, tamsios spalvos šlapimas arba odos ir akių pageltimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai).

Galimas šalutinis poveikis

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas
- sąnarių skausmas (artralgija)
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- svaigulys.

Nedažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių*)

- odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- inkstų veiklos sutrikimas įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- delnų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- sumažėjęs kraujospūdis
- stiprus juntamas širdies plakimas
- kosulys
- niežėjimas, niežintis bėrimas (dilgėlinė)
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Reti (*gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių*)

- sunki alerginė reakcija (anafilaktinė reakcija)
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas)
- angioneurozinė edema (jių simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- paraudusi oda (eritema).

Amlodipinas

Vien amlodipino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

Dažni (*gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių*)

- mieguistumas
- svaigulys
- galvos skausmas (ypač vaisto vartojimo pradžioje)
- veido ir kaklo paraudimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- čiurnų patinimas
- patinimas
- nuovargis
- palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- nemiga
- nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)
- depresija
- drebėjimas
- skonio pojūčio sutrikimas
- staigus ir laikinas sąmonės praradimas
- sumažėjęs odos jautrumas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi)
- spengimas ausyse
- sumažėjęs kraujospūdis
- dusulys
- sloga
- vėmimas
- nemalonūs pojūtis skrandyje pavalgius
- sutrikęs tuštinimasis (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
- burnos sausmė
- plaukų slinkimas
- purpurinės spalvos odos dėmės
- pakitusi odos spalva
- sustiprėjęs prakaitavimas
- niežulys; bėrimas
- išplitęs bėrimas
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- raumenų mėšlungis
- nugaros skausmas
- šlapinimosi sutrikimas
- padažnėjęs šlapinimasis naktį
- padažnėjęs šlapinimasis
- impotencija
- krūtų padidėjimas vyrams
- krūtinės ląstos skausmas
- silpnumas
- skausmas
- bendras negalavimas
- padidėjęs kūno svoris
- sumažėjęs kūno svoris.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius
- alerginė reakcija su tokiais simptomais, kaip bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- padidėjęs raumenų tonusas ir negalėjimas jų įtempti
- tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis kartu su deginimo pojūčiu rankų ir kojų pirštuose
- miokardo infarktas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- kraujagyslių uždegimas

- kosulys
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas
- skrandžio gleivinės uždegimas
- kraujavimas iš dantenų, dantenų jautrumas ar padidėjimas
- kepenų uždegimas
- kepenų sutrikimas, kuris gali pasireikšti odos ir akių baltymų gelta ar patamsėjusiu šlapimu
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rezultatai
- angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, plaštakų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas)
- odos reakcija su odos paraudimu ir pleiskanojimu, pūslių susidarymu ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių; odos sausmė, bėrimas, niežtintis bėrimas
- odos bėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi; bėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas
- daugiausia veido ir gerklės patinimas
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

Hidrochlorotiazidas

Vien hidrochlorotiazido vartojusiems pacientams pasireiškė toliau išvardytų šalutinių reiškinių, kurie negali būti įvertinti pagal turimus duomenis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- svaigulys ar alpimas atsistojus
- sumažėjęs apetitas
- pykinimas ir vėmimas
- niežtintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynėmis)
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- liūdna nuotaika (depresija)
- miego sutrikimas
- svaigulys
- galvos skausmas
- dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- regos sutrikimas
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- nemalonius pojūtis pilve
- vidurių užkietėjimas
- viduriavimas
- kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- padidėjęs cukraus kiekis šlapime.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- silpnumas
- mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždarosjo kampo glaukomos požymiai)
- sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- raumenų spazmai
- žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- karščiavimas.

Jei kuris nors iš šių poveikių buvo sunkus, pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti nutraukti Rasitrio vartojimą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rasitrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Rasitrio tabletes reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rasitrio sudėtis

- Kiekvienoje Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu), 10 mg amlodipino (besilato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Rasitrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „VIV“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 14, 28, 56 arba 98 tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98 tabletės (2 pakuotės po 49 tabletes) kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 30 arba 90 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Rasitrio tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 56x1 tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Vaistas taip pat tiekiamas grupinėse pakuotėse, kuriose yra 98x1 tabletės (2 pakuotės po 49x1 tabletes) perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata (NA)
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 61299 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>