

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši violeta, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu "YIX" vienā pusē un "NVR" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rasitrio ir indicēts esenciālas hipertensijas aizstājterapija pieaugušiem pacientiem, kuriem panākta pienācīga asinsspiediena kontrole ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombināciju, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasitrio deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Pacienti, kuri lieto aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Rasitrio tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Pāreju uz fiksētu kombināciju drīkst veikt vienīgi pēc stabila efekta panākšanas, lietojot atsevišķu komponentu kombināciju, pēc devas titrēšanas. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Ir pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku, kas ir saistīts ar hipotensiju pacientiem no 65 gadu vecuma vai vairāk, kuri tiek ārstēti ar Rasitrio. Līdz ar to, īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk.

Šai pacientu grupai ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Gados vecāki pacienti 75 gadu vecumā un vairāk

Dati par Rasitrio lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu) ir pārāk ierobežoti. Rasitrio lietošanai pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk jābūt ierobežotai tikai ar pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole tiek panākta ar brīvu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda kombināciju, lietojot šo kombināciju vienlaicīgi bez pavadoša drošības riska, it īpaši hipotensijas gadījumā. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohloriazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasitrio lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai pacientiem ar progresējošu aknu slimību, lietojot Rasitrio, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rasitrio drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasitrio ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams viena un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, citiem dihidropiridīna atvasinājumiem, vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatriēmija, hiperkalcēmija, simptomātiska hiperurikēmija un refraktāra hipokaliēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasitrio jāpārtrauc (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citu antihipertensīvu līdzekļi, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālu astmu

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un elektrolītu līmenis asinīs.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk. Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju. Pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk ir jutīgāki pret ar hipotensiju saistītām blakusparādībām pēc Rasitrio lietošanas (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk

Dati par Rasitrio efektivitāti un drošību ir pārāk ierobežoti, lietojot pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslīkstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar Rasitrio, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu un torasemīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasitrio terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasitrio lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Rasitrio jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Rasitrio lietošana jāpārtrauc, kāmēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlorotiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Rasitrio attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējies.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdi grupas līdzekļi mazina kalcija izdalīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontraindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu funkcijas pārbaūžu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Nav pierādījumu, ka Rasitrio samazinātu vai novērstu diurētiku inducētu hiponatrēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir neliels un nav nepieciešama papildus ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Rasitrio tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Nav datu par hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūriju (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nav pieredzes par Rasitrio drošu lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīgi veikta nieru transplantācija, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu). Rasitrio ordinēšana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai iekšķīgi lietojamo hipoglikemizējošu līdzekļu devas korekcija Rasitrio terapijas laikā. Pacientiem ar cukura diabētu Rasitrio lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jūtīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru artērijas stenozē

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasitrio lietošanu pacientiem ar vienaspusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozē vai vienīgās nieres artērijas stenozē. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozē tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcregistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisītu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un īpaši terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasitrio lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzlabētu brīvu, elpošanas ceļus.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Rasitrio laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasitrio mijiedarbību

Pacientu ar hipertensiju grupu farmakokinētisko datu analīze nenorāda uz klīniski nozīmīgām izmaiņām aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda līdzsvara stāvokļa iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}), salīdzinot ar ārstēšanu ar atbilstošu divu komponentu kombināciju.

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanos veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļiem, aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Rasitrio lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Rasitrio kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

- *Dubulta RAAS blokāde*

Aliskirēna kombinācija kopā ar ARBiem vai ACEIiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibītori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna $75 \text{ mg } C_{max}$ aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2 apakšpunktu)

- *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio.

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Varfarīns*
Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Lietošana kopā ar uzturu*
Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

Mijiedarbība ar CYP450

Aliskirēns neinhibē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substrāču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5 apakšpunktu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu "Greipfrūtu sula").

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

Informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles:

Nav ieteicams lietot kopā

- *Litijs*

Tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešu vazodilatāciju), var pasliktināt ortostatisko hipotensiju.

- *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohloriazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

- *Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi)*

Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu). Metformīns jālieto piesardzīgi laktātacidozes riska dēļ, ko var izraisīt ar hidrohloriazīdu saistīta iespējama funkcionāla nieru mazspēja,

- *Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti*

Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot sakarā ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes un kuņģa iztukšošanās ātruma samazināšanos. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprids var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

- *Podagras ārstēšanai lietotas zāles*

Var būt nepieciešama urikozūrisko zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu diurētisko līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas pret alopurinolu rašanās biežumu.

- *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*

Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*, jo īpaši Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.

- *Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serum*

Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.

- *Bēta blokatori un diazoksīds*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi

- *Jonu apmaiņas sveķi*

Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.

- *D vitamīns un kalcija sāļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir predisponēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.

- *Nedepolarizējošie miorelaksanti*

Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.

- *Citotoksiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.

- *Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi*

Tiazīdu inducēta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina uzpirkstītes inducētas sirds aritmijas rašanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Metildopa*

Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.

- *Jodu saturošas kontrastvielas*

Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

- *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns)*

Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasitrio, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasitrio, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, izraisa nopietnas augļa kropļības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināt plazmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Rasitrio nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasitrio lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasitrio lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Rasitrio lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Rasitrio tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasitrio.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā un hidrohlortiazīda 4 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasitrio terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, miegainība, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Turpmāk sniegtā informācija par Rasitrio drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasitrio un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasitrio lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Biežākās novērotās Rasitrio nevēlamās blakusparādības ir hipotensija un reibonis. Lietojot Rasitrio, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasitrio sastāvdaļu (aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts:

Blakusparādības, kas saistītas ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda lietošanu, sakārtotas biežuma kategorijās, ņemot vērā biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dati par Rasitrio

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska

Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Īstermiņa dubulti aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā perifērās tūskas sastopamības biežums Rasiurio grupā bija 7,1%, salīdzinot ar 8,0% aliskirēna/amlodipīna, 4,1% amlodipīna/hidrohlortiazīda un 2,0% aliskirēna/hidrohlortiazīda divu komponentu kombināciju grupās.

Īstermiņa aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacienti vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojot Rasiurio, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Sfvēnsa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN), mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

*Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

**Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcregistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Izmeklējumi: kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%.) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme), depresija
Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība, galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā)
Retāk	Trīce, garšas traucējumi, ģībonis, hipoestēzija, parestēzija
Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Paātrināta sirdsdarbība
Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums
Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un rīkles slimības	
Retāk	Elpas trūkums, rinīts
Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
Retāk	Vemšana, dispepsija, ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums), sausums mutē
Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, ekzantēma
Ļoti reti	Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvena-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Potīšu tūska
Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urinēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urinēšanas biežums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Tūska, nespēks
Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	
Retāk	Svara palielināšanās, svara samazināšanās

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Rasitrio. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipokaliēmija
Bieži	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti	Redzes traucējumi
Nav zināmi	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori; ATĶ kods: C09XA54

Rasitrio apvieno trīs antihipertensīvas iedarbības aktīvās vielas ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai, amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai un hidrohlortiazīds pieder tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šī kombinācija ar savstarpēji papildinošu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīciju, kalcija kanālu mediētu vazodilatāciju un nātrija hlorīdu ekskrēciju samazina asinsspiedienu izteiktāk nekā atbilstošas divu komponentu kombinācijas.

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Hipertensīviem pacientiem, Rasitrio lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku. 24 stundu asinsspiediena monitoringa laikā lielāku Rasitrio izraisītu asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar katru divu komponentu kombināciju, novēroja katru stundu, tai skaitā agrās rīta stundās.

Rasitrio tika pētīts dubultmaskētā, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 1 181 pacients, no kuriem 773 bija klasificēti kā pacienti ar mērenu hipertensiju (vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (msSBP) 160-180 mm Hg) un 408 kā pacienti ar smagu hipertensiju (msSBP >180 mm Hg) sākotnējā līmenī. Lielākajai daļai pacientu (49%) bija aptaukošanās un vairāk nekā 14% no kopējās pacientu grupas bija cukura diabēts. Pirmo 4 nedēļu laikā dubultmaskētas ārstēšanas laikā, pacienti saņēma trīs komponentu aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) kombināciju, vai divu komponentu aliskirēna/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskirēna/amlodipīna 150/5 mg (N=282) un amlodipīna/HCTZ 5/12,5 mg (N=295) kombināciju. Pēc 4 nedēļām papildus 4 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas ietvaros pacientiem tika veikta forsēta devas titrēšana līdz aliskirēna/amlodipīna/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirēna/HCTZ 300/25 mg, aliskirēna/amlodipīna 300/10 mg un amlodipīna/HCTZ 10/25 mg.

Šajā pētījumā, pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana, salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja statistiski nozīmīgu vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,9/20,6 mm Hg, salīdzinot ar 31,4/18,0 mm Hg lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 28,0/14,3 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 30,8/17,0 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg). Pacientiem ar smagu hipertensiju (sistoliskais asinsspiediens \geq 180 mm Hg) Rasitrio un divu komponentu kombināciju izraisītais asinsspiediena pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 49,5/22,5 mm Hg, salīdzinot ar 38,1/17,6 mm Hg aliskirēna/amlodipīna kombinācijai (300/10 mg), 33,2/14,3 mm Hg aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācijai (300/25 mg) un 39,9/17,8 mm Hg amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācijai (10/25 mg). Apakšgrupā no 588 pacientiem, kurā pacientu >65 gadiem bija maz un to >75 gadiem bija ļoti maz, aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija (300/10/25 mg), salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 39,7/21,1 mm Hg, salīdzinot ar 31,3/18,74 mm Hg, lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 25,5/12,5 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 29,2/16,4 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg) (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā starpība starp sistoliskā asinsspiediena rādītājiem (SAS) \geq 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā). Rasitrio iedarbība tika novērota jau nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju asinsspiedienu pazeminošā iedarbība nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas indeksa un ar lieku svaru saistītiem traucējumiem (metaboliskais sindroms un cukura diabēts).

Rasitrio lietošana saistīta ar ievērojamu renīna aktivitātes samazināšanos plazmā (PRA) (-34%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, savukārt divu komponentu amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācija palielināja PRA (+170%). Iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

28 līdz 54 nedēļu atvērta tipa klīniskajā drošuma pētījumā, kā sekundārais mērķa kritērijs tika noteikta efektivitāte, un 28 līdz 54 nedēļu ārstēšanas laikā Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,3/21,8 mm Hg. Rasitrio efektivitāte saglabājās viena gada ārstēšanas laikā bez norādēm uz efektivitātes zudumu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā 36 nedēļu klīniskajā pētījumā ar gados vecākiem pacientiem, kuru asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar aliskirēna/HCTZ 300/25 mg kombināciju (sistoliskais asinsspiediens ≥ 140 mm Hg), 36. nedēļas mērķa kritērijā pacientiem, kuri saņēma Rasitrio 300/10/25 mg devu novēroja klīniski nozīmīgāku asinsspiediena pazemināšanos (no msSBP/msDBP pazemināšanās par 15,0/8,6 mm Hg pēc 22 nedēļām līdz pazeminājumam par 30,8/14,1 mm Hg 36. nedēļas mērķa kritērijā).

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Rasitrio lietoja vairāk nekā 1 155 pacienti, tai skaitā 182 pacienti vienu un vairākus gadus. Ārstēšanai ar Rasitrio devās līdz 300 mg/10 mg/25 mg bija laba panesamība un kopējais nevēlamo blakusparādību skaits, izņemot simptomātisku hipotensiju, bija līdzīgs tam, ko novēroja lietojot divu komponentu kombinācijas. Īstermiņa kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimumu, vecumu (izņemot simptomātisku hipotensiju), ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Pieejami ļoti ierobežoti drošuma dati par pacientiem vecākiem par >75 gadiem vai pacientiem ar kardiovaskulāriem mirstību veicinošiem faktoriem. Ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ novēroja 3,6% Rasitrio grupas pacientu, salīdzinot ar 2,4% aliskirēna/amlodipīna, 0,7% aliskirēna/hidrohlortiazīda un 2,7% amlodipīna/hidrohlortiazīda grupās.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū ACEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu – HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiedienu pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu – 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mm Hg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mm Hg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk un gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk (30%) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ne novēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,9%). Hipotensija bija retāk (<1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvajām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsietena efektu.

Turklāt 36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna grupas pacientiem, papildus pamata ārstēšanai nosakot kreisā kambara beigu sistolisko tilpumu, netika konstatētas izmaiņas kambara modelī, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Kardiovaskulāro nāves gadījumu, sirds mazspējas izraisīto hospitalizācijas gadījumu un atkārtotu sirdstrieku, insulta un pēkšņas nāves gadījumu kombinētie rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, ievērojami biežāk novēroja hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumus, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejausinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana..

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,11 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 1,00, 1,23, 2-pusējs $p=0,05$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (37,9% pret 30,2%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,0% pret 12,1%), hiperkaliēmijas (38,9% pret 28,8%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,7% pret 16,2%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,6%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasitrio sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p=0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na⁺Cl⁻ simporters, konkurējot uz Cl⁻ vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanas plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasiurio visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Pēc iekšķīgas aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, amlodipīna – 8 stundu laikā, bet hidrohlortiazīda – 2-3 stundu laikā. Aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

Rezultāti no uztura iedarbības pētījuma, lietojot 300/10/25 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar standarta augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu un apjomu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Uzturs neietekmē amlodipīna vai hidrohloriazīda farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-12h} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabils stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pieejamie dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h).

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Linearitāte

Terapeitiskā darbības platuma ietvaros vidējais AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devai.

Īpašas pacientu grupas

Rasitrio ir efektīva, vienu reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, tas ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētikā pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Kā paredzams savienojumam, kas gandrīz pilnībā tiek izvadīts no organisma caur nierēm, nieru darbība būtiski ietekmē hidrohloriazīda kinētiku. Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohloriazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohloriazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti

Nav datu par sistēmisko iedarbību pēc Rasitrio lietošanas gados vecākiem pacientiem. Lietojot monoterapijas veidā, gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) aliskirēna AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Līdz ar to īpaša piesardzība ir rekomendēta, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk un ārkārtējā piesardzība – pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 4.2, 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohloriazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem. Nav specifisku datu par hidrohloriazīda iedarbību gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Šajā pacientu grupā Rasitrio farmakokinētiskās īpašības nav pētītas. Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns/hidrohloriazīds un aliskirēns/amlodipīns

Nav veikti preklīniskie toksicitātes pētījumi ar Rasitrio, jo šādi veikti katrai komponentei atsevišķi.

Preklīniskie dati ir pierādījuši, ka aliskirēna/hidrohloriazīda un aliskirēna/amlodipīna kombinācijām ir labi toksicitātes profili. Abām kombinācijām ir laba panesamība žurkām. 2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos, lietojot komponentes atsevišķi.

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikti klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvdzīvi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Hidrohlortiazīds

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlortiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlortiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

Pētījumos, kuros peles un žurkas pirms pārošanās un grūtniecības laikā kopā ar barību saņēma hidrohlortiazīdu devās attiecīgi līdz 100 un 4 mg/kg dienā, nekonstatēja ietekmi uz peļu un žurku auglību, neatkarīgi no dzimuma. Šīs pelēm un žurkām lietotās hidrohlortiazīda devas attiecīgi 19 un 1,5 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot pēc mg/m^2 . (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 25 mg dienā un pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:

2 gadi

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:

2 gadi

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Sargāt no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:

vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:

vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;

vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;

vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur

98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/001-012

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22. novembris 2011.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu “LIL” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rasitrio ir indicēts esenciālas hipertensijas aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem panākta pienācīga asinsspiediena kontrole ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombināciju, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasitrio deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Pacienti, kuri lieto aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Rasitrio tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Pāreju uz fiksētu kombināciju drīkst veikt vienīgi pēc stabila efekta panākšanas, lietojot atsevišķu komponentu kombināciju, pēc devas titrēšanas. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Ir pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku, kas ir saistīts ar hipotensiju pacientiem no 65 gadu vecuma vai vairāk, kuri tiek ārstēti ar Rasitrio. Līdz ar to, īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk.

Šai pacientu grupai ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Gados vecāki pacienti 75 gadu vecumā un vairāk

Dati par Rasitrio lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu) ir pārāk ierobežoti. Rasitrio lietošanai pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk jābūt ierobežotai tikai ar pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole tiek panākta ar brīvu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda kombināciju, lietojot šo kombināciju vienlaicīgi bez pavadoša drošības riska, it īpaši hipotensijas gadījumā. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohloriazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasitrio lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai pacientiem ar progresējošu aknu slimību, lietojot Rasitrio, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rasitrio drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasitrio ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienu un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, citiem dihidropiridīna atvasinājumiem, vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatriēmija, hiperkalcēmija, simptomātiska hiperurikēmija un refraktāra hipokaliēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasitrio jāpārtrauc (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citu antihipertensīvu līdzekļi, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālu astmu

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un elektrolītu līmenis asinīs.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\check{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk. Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju. Pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk ir jutīgāki pret ar hipotensiju saistītām blakusparādībām pēc Rasitrio lietošanas (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk

Dati par Rasitrio efektivitāti un drošību ir pārāk ierobežoti, lietojot pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar Rasitrio, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu un torasemīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasitrio terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasitrio lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Rasitrio jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Rasitrio lietošana jāpārtrauc, kamēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlorotiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Rasitrio attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizēties.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdi grupas līdzekļi mazina kalcija izdalīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontraindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu funkcijas pārbaūžu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Nav pierādījumu, ka Rasitrio samazinātu vai novērstu diurētiku inducētu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir neliels un nav nepieciešama papildus ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Rasitrio tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Nav datu par hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūriju (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nav pieredzes par Rasitrio drošu lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīgi veikta nieru transplantācija, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu). Rasitrio ordinēšana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai iekšķīgi lietojamo hipoglikemizējošu līdzekļu devas korekcija Rasitrio terapijas laikā. Pacientiem ar cukura diabētu Rasitrio lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jūtīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasitrio lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcregistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisītu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un īpaši terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasitrio lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzlabētu brīvu, elpošanas ceļus.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Rasitrio laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasitrio mijiedarbību

Pacientu ar hipertensiju grupu farmakokinētisko datu analīze nenorāda uz klīniski nozīmīgām izmaiņām aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda līdzsvara stāvokļa iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}), salīdzinot ar ārstēšanu ar atbilstošu divu komponentu kombināciju.

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanos veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļš aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Rasitrio lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Rasitrio kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

- *Dubulta RAAS blokāde*

Aliskirēna kombinācija kopā ar ARBiem vai ACEIiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibītori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna $75 \text{ mg } C_{max}$ aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2 apakšpunktu)

- *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio.

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zāļiem, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Lietošana kopā ar uzturu*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhibē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substrāču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5 apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu "Greipfrūtu sula").

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpausmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

Informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles:

Nav ieteicams lietot kopā

- *Litija*

Tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešu vazodilatāciju), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

- *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohloriazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

- *Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi)*

Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu). Metformīns jālieto piesardzīgi laktatācidozes riska dēļ, ko var izraisīt ar hidrohloriazīdu saistīta iespējama funkcionāla nieru mazspēja,

- *Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti*

Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot sakarā ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes un kuņģa iztukšošanās ātruma samazināšanos. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprīds var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

- *Podagras ārstēšanai lietotas zāles*
Var būt nepieciešama urīkzūrišķo zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu diurētisko līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas pret alopurinolu rašanās biežumu.
- *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*
Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*, jo īpaši Ia un III klases antiaritmiskie un dažādi antipsihotiskie līdzekļi.
- *Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā*
Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.
- *Bēta blokatori un diazoksīds*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.
- *Jonu apmaiņas sveķi*
Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.
- *D vitamīns un kalcija sāļi*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir predisponēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.
- *Nedepolarizējošie miorelaksanti*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.
- *Citotoksiskie līdzekļi*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.
- *Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi*
Tiazīdu inducēta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina uzpirkstītes inducētas sirds aritmijas rašanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- *Metildopa*
Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.
- *Jodu saturošas kontrastvielas*
Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

- *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns)*

Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasitrio, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasitrio, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, izraisa nopietnas augļa kromplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināt plūsmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Rasitrio nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasitrio lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasitrio lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Rasitrio lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Rasitrio tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasitrio.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā un hidrohlortiazīda 4 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasitrio terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, miegainība, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Turpmāk sniegtā informācija par Rasitrio drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasitrio un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasitrio lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Biežākās novērotās Rasitrio nevēlamās blakusparādības ir hipotensija un reibonis. Lietojot Rasitrio, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasitrio sastāvdaļu (aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts:

Blakusparādības, kas saistītas ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda lietošanu, sakārtotas biežuma kategorijās, ņemot vērā biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dati par Rasitrio

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska

Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Īstermiņa dubulti aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā perifērās tūskas sastopamības biežums Rasiurio grupā bija 7,1%, salīdzinot ar 8,0% aliskirēna/amlodipīna, 4,1% amlodipīna/hidrohlortiazīda un 2,0% aliskirēna/hidrohlortiazīda divu komponentu kombināciju grupās.

Īstermiņa aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojot Rasiurio, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Sfvēnsa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN), mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

*Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

**Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Izmeklējumi: kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%.) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme), depresija
Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība, galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā)
Retāk	Trīce, garšas traucējumi, ģībonis, hipoestēzija, parestēzija
Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Paātrināta sirdsdarbība
Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums
Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un rīkles slimības	
Retāk	Elpas trūkums, rinīts
Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
Retāk	Vemšana, dispepsija, ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums), sausums mutē
Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, ekzantēma
Ļoti reti	Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvena-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Potīšu tūska
Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urīnēšanas biežums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Tūska, nespēks
Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	
Retāk	Svara palielināšanās, svara samazināšanās

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Rasitrio. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipokaliēmija
Bieži	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalciēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti	Redzes traucējumi
Nav zināmi	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu spazmas

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži Impotence

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nav zināmi Astēnija, pireksija

Izmeklējumi

Ļoti bieži Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis

Reti Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Iespējamākā Rasitrio pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācijas antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatrēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu vienlaicīgu lietošanu.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasitrio, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori; ATĶ kods: C09XA54

Rasitrio apvieno trīs antihipertensīvas iedarbības aktīvās vielas ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai, amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai un hidrohlortiazīds pieder tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šī kombinācija ar savstarpēji papildinošu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīciju, kalcija kanālu mediētu vazodilatāciju un nātrija hlorīdu ekskrēciju samazina asinsspiedienu izteiktāk nekā atbilstošas divu komponentu kombinācijas.

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Hipertensīviem pacientiem, Rasitrio lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku. 24 stundu asinsspiediena monitoringa laikā lielāku Rasitrio izraisītu asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar katru divu komponentu kombināciju, novēroja katru stundu, tai skaitā agrās rīta stundās.

Rasitrio tika pētīts dubultmaskētā, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 1 181 pacients, no kuriem 773 bija klasificēti kā pacienti ar mērenu hipertensiju (vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (msSBP) 160-180 mm Hg) un 408 kā pacienti ar smagu hipertensiju (msSBP >180 mm Hg) sākotnējā līmenī. Lielākajai daļai pacientu (49%) bija aptaukošanās un vairāk nekā 14% no kopējās pacientu grupas bija cukura diabēts. Pirmo 4 nedēļu laikā dubultmaskētas ārstēšanas laikā, pacienti saņēma trīs komponentu aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) kombināciju, vai divu komponentu aliskirēna/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskirēna/amlodipīna 150/5 mg (N=282) un amlodipīna/HCTZ 5/12,5 mg (N=295) kombināciju. Pēc 4 nedēļām papildus 4 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas ietvaros pacientiem tika veikta forsēta devas titrēšana līdz aliskirēna/amlodipīna/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirēna/HCTZ 300/25 mg, aliskirēna/amlodipīna 300/10 mg un amlodipīna/HCTZ 10/25 mg.

Šajā pētījumā, pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana, salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja statistiski nozīmīgu vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,9/20,6 mm Hg, salīdzinot ar 31,4/18,0 mm Hg lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 28,0/14,3 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 30,8/17,0 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg). Pacientiem ar smagu hipertensiju (sistoliskais asinsspiediens \geq 180 mm Hg) Rasitrio un divu komponentu kombināciju izraisītais asinsspiediena pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 49,5/22,5 mm Hg, salīdzinot ar 38,1/17,6 mm Hg aliskirēna/amlodipīna kombinācijai (300/10 mg), 33,2/14,3 mm Hg aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācijai (300/25 mg) un 39,9/17,8 mm Hg amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācijai (10/25 mg). Apakšgrupā no 588 pacientiem, kurā pacientu >65 gadiem bija maz un to >75 gadiem bija ļoti maz, aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija (300/10/25 mg), salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 39,7/21,1 mm Hg, salīdzinot ar 31,3/18,74 mm Hg, lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 25,5/12,5 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 29,2/16,4 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg) (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā starpība starp sistoliskā asinsspiediena rādītājiem (SAS) \geq 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā). Rasitrio iedarbība tika novērota jau nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju asinsspiedienu pazeminošā iedarbība nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas indeksa un ar lieku svaru saistītiem traucējumiem (metaboliskais sindroms un cukura diabēts).

Rasitrio lietošana saistīta ar ievērojamu renīna aktivitātes samazināšanos plazmā (PRA) (-34%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, savukārt divu komponentu amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācija palielināja PRA (+170%). Iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

28 līdz 54 nedēļu atvērta tipa klīniskajā drošuma pētījumā, kā sekundārais mērķa kritērijs tika noteikta efektivitāte, un 28 līdz 54 nedēļu ārstēšanas laikā Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,3/21,8 mm Hg. Rasitrio efektivitāte saglabājās viena gada ārstēšanas laikā bez norādēm uz efektivitātes zudumu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā 36 nedēļu klīniskajā pētījumā ar gados vecākiem pacientiem, kuru asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar aliskirēna/HCTZ 300/25 mg kombināciju (sistoliskais asinsspiediens ≥ 140 mm Hg), 36. nedēļas mērķa kritērijā pacientiem, kuri saņēma Rasitrio 300/10/25 mg devu novēroja klīniski nozīmīgāku asinsspiediena pazemināšanos (no msSBP/msDBP pazemināšanās par 15,0/8,6 mm Hg pēc 22 nedēļām līdz pazeminājumam par 30,8/14,1 mm Hg 36. nedēļas mērķa kritērijā).

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Rasitrio lietoja vairāk nekā 1 155 pacienti, tai skaitā 182 pacienti vienu un vairākus gadus. Ārstēšanai ar Rasitrio devās līdz 300 mg/10 mg/25 mg bija laba panesamība un kopējais nevēlamo blakusparādību skaits, izņemot simptomātisku hipotensiju, bija līdzīgs tam, ko novēroja lietojot divu komponentu kombinācijas. Īstermiņa kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimumu, vecumu (izņemot simptomātisku hipotensiju), ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Pieejami ļoti ierobežoti drošuma dati par pacientiem vecākiem par >75 gadiem vai pacientiem ar kardiovaskulāriem mirstību veicinošiem faktoriem. Ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ novēroja 3,6% Rasitrio grupas pacientu, salīdzinot ar 2,4% aliskirēna/amlodipīna, 0,7% aliskirēna/hidrohlortiazīda un 2,7% amlodipīna/hidrohlortiazīda grupās.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū ACEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu – HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiedienu pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu – 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mm Hg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mm Hg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk un gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk (30%) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ne novēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,9%). Hipotensija bija retāk (<1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvajām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

Turklāt 36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna grupas pacientiem, papildus pamata ārstēšanai nosakot kreisā kambara beigu sistolisko tilpumu, netika konstatētas izmaiņas kambara modelī, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Kardiovaskulāro nāves gadījumu, sirds mazspējas izraisīto hospitalizācijas gadījumu un atkārtotu sirdstrieku, insulta un pēkšņas nāves gadījumu kombinētie rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, ievērojami biežāk novēroja hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumus, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejausinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana..

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,11 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 1,00, 1,23, 2-pusējs $p=0,05$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (37,9% pret 30,2%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,0% pret 12,1%), hiperkaliēmijas (38,9% pret 28,8%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,7% pret 16,2%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,6%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasitrio sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veselīgiem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veselīgiem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriļ 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p=0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na⁺Cl⁻ simporters, konkurējot uz Cl⁻ vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanās plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasiurio visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Pēc iekšķīgas aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, amlodipīna – 8 stundu laikā, bet hidrohlortiazīda – 2-3 stundu laikā. Aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

Rezultāti no uztura iedarbības pētījuma, lietojot 300/10/25 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar standarta augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu un apjomu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Uzturs neietekmē amlodipīna vai hidrohloriazīda farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-12h} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabils stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pieejamie dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h).

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Linearitāte

Terapeitiskā darbības platuma ietvaros vidējais AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devai.

Īpašas pacientu grupas

Rasitrīo ir efektīva, vienu reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Rasitrīo satur hidrohlortiazīdu, tas ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Kā paredzams savienojumam, kas gandrīz pilnībā tiek izvadīts no organisma caur nierēm, nieru darbība būtiski ietekmē hidrohlortiazīda kinētiku. Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti

Nav datu par sistēmisko iedarbību pēc Rasitrio lietošanas gados vecākiem pacientiem. Lietojot monoterapijas veidā, gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) aliskirēna AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Līdz ar to īpaša piesardzība ir rekomendēta, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk un ārkārtējā piesardzība – pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 4.2, 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem. Nav specifisku datu par hidrohlortiazīda iedarbību gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Šajā pacientu grupā Rasitrio farmakokinētiskās īpašības nav pētītas. Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns/hidrohlortiazīds un aliskirēns/amlodipīns

Nav veikti preklīniskie toksicitātes pētījumi ar Rasitrio, jo šādi veikti katrai komponentei atsevišķi.

Preklīniskie dati ir pierādījuši, ka aliskirēna/hidrohlortiazīda un aliskirēna/amlodipīna kombinācijām ir labi toksicitātes profili. Abām kombinācijām ir laba panesamība žurkām. 2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos, lietojot komponentes atsevišķi.

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatālā un postnatālā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikta klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Hidrohlortiazīds

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlortiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlortiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

Pētījumos, kuros peles un žurkas pirms pārošanās un grūtniecības laikā kopā ar barību saņēma hidrohlortiazīdu devās attiecīgi līdz 100 un 4 mg/kg dienā, nekonstatēja ietekmi uz peļu un žurku auglību, neatkarīgi no dzimuma. Šīs pelēm un žurkām lietotās hidrohlortiazīda devas attiecīgi 19 un 1,5 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot pēc mg/m². (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 25 mg dienā un pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
2 gadi

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
2 gadi

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/013-024

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22. novembris 2011.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši oranži-brūna, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu "OIO" vienā pusē un "NVR" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rasitrio ir indicēts esenciālas hipertensijas aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem panākta pienācīga asinsspiediena kontrole ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombināciju, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasitrio deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Pacienti, kuri lieto aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Rasitrio tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Pāreju uz fiksētu kombināciju drīkst veikt vienīgi pēc stabila efekta panākšanas, lietojot atsevišķu komponentu kombināciju, pēc devas titrēšanas. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Ir pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku, kas ir saistīts ar hipotensiju pacientiem no 65 gadu vecuma vai vairāk, kuri tiek ārstēti ar Rasitrio. Līdz ar to, īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk.

Šai pacientu grupai ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Gados vecāki pacienti 75 gadu vecumā un vairāk

Dati par Rasitrio lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu) ir pārāk ierobežoti. Rasitrio lietošanai pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk jābūt ierobežotai tikai ar pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole tiek panākta ar brīvu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda kombināciju, lietojot šo kombināciju vienlaicīgi bez pavadoša drošības riska, it īpaši hipotensijas gadījumā. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohloriazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasitrio lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai pacientiem ar progresējošu aknu slimību, lietojot Rasitrio, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rasitrio drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasitrio ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, citiem dihidropiridīna atvasinājumiem, vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatriēmija, hiperkalcēmija, simptomātiska hiperurikēmija un refraktāra hipokaliēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasitrio jāpārtrauc (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citu antihipertensīvu līdzekļi, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālu astmu

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un elektrolītu līmenis asinīs.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk. Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju. Pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk ir jutīgāki pret ar hipotensiju saistītām blakusparādībām pēc Rasitrio lietošanas (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk

Dati par Rasitrio efektivitāti un drošību ir pārāk ierobežoti, lietojot pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar Rasitrio, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu un torasemīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasitrio terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasitrio lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Rasitrio jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Rasitrio lietošana jāpārtrauc, kamēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlorotiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Rasitrio attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējies.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdi grupas līdzekļi mazina kalcija izdalīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontraindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu funkcijas pārbaūžu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Nav pierādījumu, ka Rasitrio samazinātu vai novērstu diurētiku inducētu hiponatrēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir neliels un nav nepieciešama papildus ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Rasitrio tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Nav datu par hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūriju (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nav pieredzes par Rasitrio drošu lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīgi veikta nieru transplantācija, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu). Rasitrio ordinēšana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai iekšķīgi lietojamo hipoglikemizējošu līdzekļu devas korekcija Rasitrio terapijas laikā. Pacientiem ar cukura diabētu Rasitrio lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jūtīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasitrio lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcreģistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisītu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un īpaši terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasitrio lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzlabētu brīvu, elpošanas ceļus.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Rasitrio laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasitrio mijiedarbību

Pacientu ar hipertensiju grupu farmakokinētisko datu analīze nenorāda uz klīniski nozīmīgām izmaiņām aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda līdzsvara stāvokļa iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}), salīdzinot ar ārstēšanu ar atbilstošu divu komponentu kombināciju.

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanos veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļiem, aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Rasitrio lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Rasitrio kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

- *Dubulta RAAS blokāde*

Aliskirēna kombinācija kopā ar ARBiem vai ACEIiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibītori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna $75 \text{ mg } C_{max}$ aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2 apakšpunktu)

- *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio.

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zāļiem, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrija ekskrecija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Lietošana kopā ar uzturu*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.

- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.

- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substrāču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5 apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu "Greipfrūtu sula").

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

Informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles:

Nav ieteicams lietot kopā

- *Litijs*

Tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešu vazodilatāciju), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

- *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohloriazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

- *Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi)*

Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu). Metformīns jālieto piesardzīgi laktātacidozes riska dēļ, ko var izraisīt ar hidrohloriazīdu saistīta iespējama funkcionāla nieru mazspēja,

- *Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti*

Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot sakarā ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes un kuņģa iztukšošanās ātruma samazināšanos. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisapriids var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

- *Podagras ārstēšanai lietotas zāles*
Var būt nepieciešama urīkzūrišķo zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu diurētisko līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas pret alopurinolu rašanās biežumu.
- *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*
Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*, jo īpaši Ia un III klases antiaritmiskie un dažādi antipsihotiskie līdzekļi.
- *Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā*
Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.
- *Bēta blokatori un diazoksīds*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.
- *Jonu apmaiņas sveķi*
Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.
- *D vitamīns un kalcija sāļi*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir predisponēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.
- *Nedepolarizējošie miorelaksanti*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.
- *Citotoksiskie līdzekļi*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.
- *Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi*
Tiazīdu inducēta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina uzpirkstītes inducētas sirds aritmijas rašanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- *Metildopa*
Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.
- *Jodu saturošas kontrastvielas*
Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

- *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns)*

Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasitrio, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasitrio, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, izraisa nopietnas augļa kromplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināt plūsmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Rasitrio nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasitrio lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasitrio lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Rasitrio lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Rasitrio tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasitrio.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisku datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā un hidrohloriazīda 4 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasitrio terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, miegainība, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohloriazīda kombinācija

Turpmāk sniegtā informācija par Rasitrio drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasitrio un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasitrio lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Biežākās novērotās Rasitrio nevēlamās blakusparādības ir hipotensija un reibonis. Lietojot Rasitrio, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasitrio sastāvdaļu (aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohloriazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts:

Blakusparādības, kas saistītas ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda lietošanu, sakārtotas biežuma kategorijās, ņemot vērā biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dati par Rasitrio

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska

Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Īstermiņa dubulti aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā perifērās tūskas sastopamības biežums Rasiurio grupā bija 7,1%, salīdzinot ar 8,0% aliskirēna/amlodipīna, 4,1% amlodipīna/hidrohlortiazīda un 2,0% aliskirēna/hidrohlortiazīda divu komponentu kombināciju grupās.

Īstermiņa aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacienti vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojot Rasiurio, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Sfvēnsa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN), mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

*Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

**Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Izmeklējumi: kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme), depresija
Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība, galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā)
Retāk	Trīce, garšas traucējumi, ģībonis, hipoestēzija, parestēzija
Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Dzīkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Paātrināta sirdsdarbība
Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums
Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un rīkles slimības	
Retāk	Elpas trūkums, rinīts
Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
Retāk	Vemšana, dispepsija, ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums), sausums mutē
Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, ekzantēma
Ļoti reti	Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvena-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Potīšu tūska
Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urīnēšanas biežums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Tūska, nespēks
Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	
Retāk	Svara palielināšanās, svara samazināšanās

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Rasitrio. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipokaliēmija
Bieži	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti	Redzes traucējumi
Nav zināmi	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži Impotence

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nav zināmi Astēnija, pireksija

Izmeklējumi

Ļoti bieži Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis

Reti Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Iespējamākā Rasitrio pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācijas antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatrēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu vienlaicīgu lietošanu.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasitrio, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcijs glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcijs kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori; ATĶ kods: C09XA54

Rasitrio apvieno trīs antihipertensīvas iedarbības aktīvās vielas ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai, amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai un hidrohlortiazīds pieder tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šī kombinācija ar savstarpēji papildinošu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīciju, kalcija kanālu mediētu vazodilatāciju un nātrija hlorīdu ekskrēciju samazina asinsspiedienu izteiktāk nekā atbilstošas divu komponentu kombinācijas.

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Hipertensīviem pacientiem, Rasitrio lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku. 24 stundu asinsspiediena monitoringa laikā lielāku Rasitrio izraisītu asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar katru divu komponentu kombināciju, novēroja katru stundu, tai skaitā agrās rīta stundās.

Rasitrio tika pētīts dubultmaskētā, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 1 181 pacients, no kuriem 773 bija klasificēti kā pacienti ar mērenu hipertensiju (vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (msSBP) 160-180 mm Hg) un 408 kā pacienti ar smagu hipertensiju (msSBP >180 mm Hg) sākotnējā līmenī. Lielākajai daļai pacientu (49%) bija aptaukošanās un vairāk nekā 14% no kopējās pacientu grupas bija cukura diabēts. Pirmo 4 nedēļu laikā dubultmaskētas ārstēšanas laikā, pacienti saņēma trīs komponentu aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) kombināciju, vai divu komponentu aliskirēna/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskirēna/amlodipīna 150/5 mg (N=282) un amlodipīna/HCTZ 5/12,5 mg (N=295) kombināciju. Pēc 4 nedēļām papildus 4 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas ietvaros pacientiem tika veikta forsēta devas titrēšana līdz aliskirēna/amlodipīna/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirēna/HCTZ 300/25 mg, aliskirēna/amlodipīna 300/10 mg un amlodipīna/HCTZ 10/25 mg.

Šajā pētījumā, pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana, salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja statistiski nozīmīgu vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,9/20,6 mm Hg, salīdzinot ar 31,4/18,0 mm Hg lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 28,0/14,3 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 30,8/17,0 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg). Pacientiem ar smagu hipertensiju (sistoliskais asinsspiediens \geq 180 mm Hg) Rasitrio un divu komponentu kombināciju izraisītais asinsspiediena pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 49,5/22,5 mm Hg, salīdzinot ar 38,1/17,6 mm Hg aliskirēna/amlodipīna kombinācijai (300/10 mg), 33,2/14,3 mm Hg aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācijai (300/25 mg) un 39,9/17,8 mm Hg amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācijai (10/25 mg). Apakšgrupā no 588 pacientiem, kurā pacientu >65 gadiem bija maz un to >75 gadiem bija ļoti maz, aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija (300/10/25 mg), salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 39,7/21,1 mm Hg, salīdzinot ar 31,3/18,74 mm Hg, lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 25,5/12,5 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 29,2/16,4 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg) (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā starpība starp sistoliskā asinsspiediena rādītājiem (SAS) \geq 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā). Rasitrio iedarbība tika novērota jau nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju asinsspiedienu pazeminošā iedarbība nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas indeksa un ar lieku svaru saistītiem traucējumiem (metaboliskais sindroms un cukura diabēts).

Rasitrio lietošana saistīta ar ievērojamu renīna aktivitātes samazināšanos plazmā (PRA) (-34%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, savukārt divu komponentu amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācija palielināja PRA (+170%). Iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

28 līdz 54 nedēļu atvērta tipa klīniskajā drošuma pētījumā, kā sekundārais mērķa kritērijs tika noteikta efektivitāte, un 28 līdz 54 nedēļu ārstēšanas laikā Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,3/21,8 mm Hg. Rasitrio efektivitāte saglabājās viena gada ārstēšanas laikā bez norādēm uz efektivitātes zudumu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā 36 nedēļu klīniskajā pētījumā ar gados vecākiem pacientiem, kuru asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar aliskirēna/HCTZ 300/25 mg kombināciju (sistoliskais asinsspiediens ≥ 140 mm Hg), 36. nedēļas mērķa kritērijā pacientiem, kuri saņēma Rasitrio 300/10/25 mg devu novēroja klīniski nozīmīgāku asinsspiediena pazemināšanos (no msSBP/msDBP pazemināšanās par 15,0/8,6 mm Hg pēc 22 nedēļām līdz pazeminājumam par 30,8/14,1 mm Hg 36. nedēļas mērķa kritērijā).

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Rasitrio lietoja vairāk nekā 1 155 pacienti, tai skaitā 182 pacienti vienu un vairākus gadus. Ārstēšanai ar Rasitrio devās līdz 300 mg/10 mg/25 mg bija laba panesamība un kopējais nevēlamo blakusparādību skaits, izņemot simptomātisku hipotensiju, bija līdzīgs tam, ko novēroja lietojot divu komponentu kombinācijas. Īstermiņa kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimumu, vecumu (izņemot simptomātisku hipotensiju), ķermeņa masas indeksu, rāsi vai etnisko piederību. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Pieejami ļoti ierobežoti drošuma dati par pacientiem vecākiem par >75 gadiem vai pacientiem ar kardiovaskulāriem mirstību veicinošiem faktoriem. Ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ novēroja 3,6% Rasitrio grupas pacientu, salīdzinot ar 2,4% aliskirēna/amlodipīna, 0,7% aliskirēna/hidrohlortiazīda un 2,7% amlodipīna/hidrohlortiazīda grupās.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū ACEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu – HCTZ), aliskirēns 300 mg mazinaja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiedienu pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu – 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mm Hg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mm Hg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkūms par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacientiem, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk un gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk (30%) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ne novēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,9%). Hipotensija bija retāk (<1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvajām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsietena efektu.

Turklāt 36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna grupas pacientiem, papildus pamata ārstēšanai nosakot kreisā kambara beigu sistolisko tilpumu, netika konstatētas izmaiņas kambara modelī, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Kardiovaskulāro nāves gadījumu, sirds mazspējas izraisīto hospitalizācijas gadījumu un atkārtotu sirdstrieku, insulta un pēkšņas nāves gadījumu kombinētie rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, ievērojami biežāk novēroja hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumus, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejausinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana..

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,11 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 1,00, 1,23, 2-pusējs $p=0,05$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (37,9% pret 30,2%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,0% pret 12,1%), hiperkaliēmijas (38,9% pret 28,8%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,7% pret 16,2%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,6%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasitrio sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriļ 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p=0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na⁺Cl⁻ simporters, konkurējot uz Cl⁻ vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanās plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasiurio visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Pēc iekšķīgas aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, amlodipīna – 8 stundu laikā, bet hidrohlortiazīda – 2-3 stundu laikā. Aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

Rezultāti no uztura iedarbības pētījuma, lietojot 300/10/25 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar standarta augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu un apjomu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Uzturs neietekmē amlodipīna vai hidrohlortiazīda farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-12h} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabils stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pieejamie dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h).

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Linearitāte

Terapeitiskā darbības platuma ietvaros vidējais AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devai.

Īpašas pacientu grupas

Rasitrio ir efektīva, vienu reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, tas ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums ($GF\bar{A}$) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētikā pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Kā paredzams savienojumam, kas gandrīz pilnībā tiek izvadīts no organisma caur nierēm, nieru darbība būtiski ietekmē hidrohloriazīda kinētiku. Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohloriazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohloriazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti

Nav datu par sistēmisko iedarbību pēc Rasitrio lietošanas gados vecākiem pacientiem. Lietojot monoterapijas veidā, gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) aliskirēna AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Līdz ar to īpaša piesardzība ir rekomendēta, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk un ārkārtējā piesardzība – pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 4.2, 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohloriazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem. Nav specifisku datu par hidrohloriazīda iedarbību gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Šajā pacientu grupā Rasitrio farmakokinētiskās īpašības nav pētītas. Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns/hidrohloriazīds un aliskirēns/amlodipīns

Nav veikti preklīniskie toksicitātes pētījumi ar Rasitrio, jo šādi veikti katrai komponentei atsevišķi.

Preklīniskie dati ir pierādījuši, ka aliskirēna/hidrohloriazīda un aliskirēna/amlodipīna kombinācijām ir labi toksicitātes profili. Abām kombinācijām ir laba panesamība žurkām. 2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos, lietojot komponentes atsevišķi.

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikti klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Hidrohlortiazīds

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlortiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlortiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

Pētījumos, kuros peles un žurkas pirms pārošanās un grūtniecības laikā kopā ar barību saņēma hidrohlortiazīdu devās attiecīgi līdz 100 un 4 mg/kg dienā, nekonstatēja ietekmi uz peļu un žurku auglību, neatkarīgi no dzimuma. Šīs pelēm un žurkām lietotās hidrohlortiazīda devas attiecīgi 19 un 1,5 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot pēc mg/m^2 . (Aprēķinos pieņemtā iekšējā deva ir 25 mg dienā un pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:

2 gadi

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:

2 gadi

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/025-036

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22. novembris 2011.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši sarkana, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu “UUU” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rasitrio ir indicēts esenciālas hipertensijas aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem panākta pienācīga asinsspiediena kontrole ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombināciju, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasitrio deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Pacienti, kuri lieto aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Rasitrio tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Pāreju uz fiksētu kombināciju drīkst veikt vienīgi pēc stabila efekta panākšanas, lietojot atsevišķu komponentu kombināciju, pēc devas titrēšanas. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Ir pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku, kas ir saistīts ar hipotensiju pacientiem no 65 gadu vecuma vai vairāk, kuri tiek ārstēti ar Rasitrio. Līdz ar to, īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk.

Šai pacientu grupai ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Gados vecāki pacienti 75 gadu vecumā un vairāk

Dati par Rasitrio lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu) ir pārāk ierobežoti. Rasitrio lietošanai pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk jābūt ierobežotai tikai ar pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole tiek panākta ar brīvu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda kombināciju, lietojot šo kombināciju vienlaicīgi bez pavadoša drošības riska, it īpaši hipotensijas gadījumā. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohloriazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasitrio lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai pacientiem ar progresējošu aknu slimību, lietojot Rasitrio, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rasitrio drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu daudz ūdens. Rasitrio ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams viena un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, citiem dihidropiridīna atvasinājumiem, vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatriēmija, hiperkalcēmija, simptomātiska hiperurikēmija un refraktāra hipokaliēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasitrio jāpārtrauc (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citu antihipertensīvu līdzekļi, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālu astmu

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un elektrolītu līmenis asinīs.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk. Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju. Pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk ir jutīgāki pret ar hipotensiju saistītām blakusparādībām pēc Rasitrio lietošanas (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk

Dati par Rasitrio efektivitāti un drošību ir pārāk ierobežoti, lietojot pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslimstību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar Rasitrio, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu un torasemīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasitrio terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasitrio lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Rasitrio jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisīšu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Rasitrio lietošana jāpārtrauc, kāmēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlorotiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Rasitrio attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējies.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdi grupas līdzekļi mazina kalcija izdalīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu funkcijas pārbaūžu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Nav pierādījumu, ka Rasitrio samazinātu vai novērstu diurētiku inducētu hiponatrēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir neliels un nav nepieciešama papildus ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Rasitrio tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Nav datu par hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūriju (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nav pieredzes par Rasitrio drošu lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīgi veikta nieru transplantācija, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu). Rasitrio ordinēšana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai iekšķīgi lietojamo hipoglikemizējošu līdzekļu devas korekcija Rasitrio terapijas laikā. Pacientiem ar cukura diabētu Rasitrio lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jūtīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasitrio lietošanu pacientiem ar vienaspusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcregistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisītu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un īpaši terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasitrio lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzlabētu brīvu, elpošanas ceļus.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Rasitrio laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasitrio mijiedarbību

Pacientu ar hipertensiju grupu farmakokinētisko datu analīze nenorāda uz klīniski nozīmīgām izmaiņām aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda līdzsvara stāvokļa iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}), salīdzinot ar ārstēšanu ar atbilstošu divu komponentu kombināciju.

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanos veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļiem, aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Rasitrio lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Rasitrio kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

- *Dubulta RAAS blokāde*

Aliskirēna kombinācija kopā ar ARBiem vai ACEIiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibītori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna $75 \text{ mg } C_{max}$ aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2 apakšpunktu)

- *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio.

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zāļiem, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrijs ekskrēcija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Varfarīns*
Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Lietošana kopā ar uzturu*
Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

Mijiedarbība ar CYP450

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substrāču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5 apakšpunktu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu “Greipfrūtu sula”).

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

Informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles:

Nav ieteicams lietot kopā

- *Litija*

Tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešu vazodilatāciju), var pasliktināt ortostatisko hipotensiju.

- *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohloriazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

- *Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi)*

Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu). Metformīns jālieto piesardzīgi laktātacidozes riska dēļ, ko var izraisīt ar hidrohloriazīdu saistīta iespējama funkcionāla nieru mazspēja,

- *Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti*

Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot sakarā ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes un kuņģa iztukšošanās ātruma samazināšanos. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprids var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

- *Podagras ārstēšanai lietotas zāles*
Var būt nepieciešama urikozūrisko zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu diurētisko līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas pret alopurinolu rašanās biežumu.
- *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*
Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*, jo īpaši Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.
- *Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serum*
Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.
- *Bēta blokatori un diazoksīds*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.
- *Jonu apmaiņas sveķi*
Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.
- *D vitamīns un kalcija sāļi*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir predisponēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.
- *Nedepolarizējošie miorelaksanti*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.
- *Citotoksiskie līdzekļi*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.
- *Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi*
Tiazīdu inducēta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina uzpirkstītes inducētas sirds aritmijas rašanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- *Metildopa*
Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.
- *Jodu saturošas kontrastvielas*
Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

- *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns, adrenalīns)*

Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenālīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasitrio, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasitrio, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, izraisa nopietnas augļa kromplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināt plūsmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Rasitrio nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasitrio lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasitrio lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Rasitrio lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Rasitrio tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasitrio.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā un hidrohlortiazīda 4 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasitrio terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, miegainība, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Turpmāk sniegtā informācija par Rasitrio drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasitrio un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasitrio lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Biežākās novērotās Rasitrio nevēlamās blakusparādības ir hipotensija un reibonis. Lietojot Rasitrio, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasitrio sastāvdaļu (aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts:

Blakusparādības, kas saistītas ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda lietošanu, sakārtotas biežuma kategorijās, ņemot vērā biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dati par Rasitrio

Nervu sistēmas traucējumi
Bieži Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi
Bieži Hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Bieži Perifēra tūska

Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Īstermiņa dubulti aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā perifērās tūskas sastopamības biežums Rasiurio grupā bija 7,1%, salīdzinot ar 8,0% aliskirēna/amlodipīna, 4,1% amlodipīna/hidrohlortiazīda un 2,0% aliskirēna/hidrohlortiazīda divu komponentu kombināciju grupās.

Īstermiņa aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasiurio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojot Rasiurio, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Sfvēnsa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN), mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

*Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

**Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcregistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Izmeklējumi: kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme), depresija
Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība, galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā)
Retāk	Trīce, garšas traucējumi, ģībonis, hipoestēzija, parestēzija
Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Dzīnkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Paātrināta sirdsdarbība
Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums
Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Retāk	Elpas trūkums, rinīts
Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
Retāk	Vemšana, dispepsija, ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums), sausums mutē
Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, ekzantēma
Ļoti reti	Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvena-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Potīšu tūska
Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urinēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urinēšanas biežums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Tūska, nespēks
Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	
Retāk	Svara palielināšanās, svara samazināšanās

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Rasitrio. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipokaliēmija
Bieži	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti	Redzes traucējumi
Nav zināmi	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži	Impotence
-------	-----------

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nav zināmi	Astēnija, pireksija
------------	---------------------

Izmeklējumi

Ļoti bieži	Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis
------------	--

Reti	Glikozūrija
------	-------------

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Iespējamākā Rasitrio pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācijas antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatrēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu vienlaicīgu lietošanu.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasitrio, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcijs glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcijs kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori; ATĶ kods: C09XA54

Rasitrio apvieno trīs antihipertensīvas iedarbības aktīvās vielas ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai, amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai un hidrohlortiazīds pieder tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šī kombinācija ar savstarpēji papildinošu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīciju, kalcija kanālu mediētu vazodilatāciju un nātrija hlorīdu ekskrēciju samazina asinsspiedienu izteiktāk nekā atbilstošas divu komponentu kombinācijas.

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Hipertensīviem pacientiem, Rasitrio lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku. 24 stundu asinsspiediena monitoringa laikā lielāku Rasitrio izraisītu asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar katru divu komponentu kombināciju, novēroja katru stundu, tai skaitā agrās rīta stundās.

Rasitrio tika pētīts dubultmaskētā, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 1 181 pacients, no kuriem 773 bija klasificēti kā pacienti ar mērenu hipertensiju (vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (msSBP) 160-180 mm Hg) un 408 kā pacienti ar smagu hipertensiju (msSBP >180 mm Hg) sākotnējā līmenī. Lielākajai daļai pacientu (49%) bija aptaukošanās un vairāk nekā 14% no kopējās pacientu grupas bija cukura diabēts. Pirmo 4 nedēļu laikā dubultmaskētas ārstēšanas laikā, pacienti saņēma trīs komponentu aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) kombināciju, vai divu komponentu aliskirēna/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskirēna/amlodipīna 150/5 mg (N=282) un amlodipīna/HCTZ 5/12,5 mg (N=295) kombināciju. Pēc 4 nedēļām papildus 4 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas ietvaros pacientiem tika veikta forsēta devas titrēšana līdz aliskirēna/amlodipīna/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirēna/HCTZ 300/25 mg, aliskirēna/amlodipīna 300/10 mg un amlodipīna/HCTZ 10/25 mg.

Šajā pētījumā, pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana, salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja statistiski nozīmīgu vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,9/20,6 mm Hg, salīdzinot ar 31,4/18,0 mm Hg lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 28,0/14,3 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 30,8/17,0 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg). Pacientiem ar smagu hipertensiju (sistoliskais asinsspiediens \geq 180 mm Hg) Rasitrio un divu komponentu kombināciju izraisītais asinsspiediena pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 49,5/22,5 mm Hg, salīdzinot ar 38,1/17,6 mm Hg aliskirēna/amlodipīna kombinācijai (300/10 mg), 33,2/14,3 mm Hg aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācijai (300/25 mg) un 39,9/17,8 mm Hg amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācijai (10/25 mg). Apakšgrupā no 588 pacientiem, kurā pacientu >65 gadiem bija maz un to >75 gadiem bija ļoti maz, aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija (300/10/25 mg), salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 39,7/21,1 mm Hg, salīdzinot ar 31,3/18,74 mm Hg, lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 25,5/12,5 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 29,2/16,4 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg) (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā starpība starp sistoliskā asinsspiediena rādītājiem (SAS) \geq 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā). Rasitrio iedarbība tika novērota jau nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju asinsspiedienu pazeminošā iedarbība nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas indeksa un ar lieku svaru saistītiem traucējumiem (metaboliskais sindroms un cukura diabēts).

Rasitrio lietošana saistīta ar ievērojamu renīna aktivitātes samazināšanos plazmā (PRA) (-34%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, savukārt divu komponentu amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācija palielināja PRA (+170%). Iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

28 līdz 54 nedēļu atvērta tipa klīniskajā drošuma pētījumā, kā sekundārais mērķa kritērijs tika noteikta efektivitāte, un 28 līdz 54 nedēļu ārstēšanas laikā Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,3/21,8 mm Hg. Rasitrio efektivitāte saglabājās viena gada ārstēšanas laikā bez norādēm uz efektivitātes zudumu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā 36 nedēļu klīniskajā pētījumā ar gados vecākiem pacientiem, kuru asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar aliskirēna/HCTZ 300/25 mg kombināciju (sistoliskais asinsspiediens ≥ 140 mm Hg), 36. nedēļas mērķa kritērijā pacientiem, kuri saņēma Rasitrio 300/10/25 mg devu novēroja klīniski nozīmīgāku asinsspiediena pazemināšanos (no msSBP/msDBP pazemināšanās par 15,0/8,6 mm Hg pēc 22 nedēļām līdz pazeminājumam par 30,8/14,1 mm Hg 36. nedēļas mērķa kritērijā).

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Rasitrio lietoja vairāk nekā 1 155 pacienti, tai skaitā 182 pacienti vienu un vairākus gadus. Ārstēšanai ar Rasitrio devās līdz 300 mg/10 mg/25 mg bija laba panesamība un kopējais nevēlamo blakusparādību skaits, izņemot simptomātisku hipotensiju, bija līdzīgs tam, ko novēroja lietojot divu komponentu kombinācijas. Īstermiņa kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimumu, vecumu (izņemot simptomātisku hipotensiju), ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārējās. Pieejami ļoti ierobežoti drošuma dati par pacientiem vecākiem par >75 gadiem vai pacientiem ar kardiovaskulāriem mirstību veicinošiem faktoriem. Ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ novēroja 3,6% Rasitrio grupas pacientu, salīdzinot ar 2,4% aliskirēna/amlodipīna, 0,7% aliskirēna/hidrohlortiazīda un 2,7% amlodipīna/hidrohlortiazīda grupās.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū ACEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu – HCTZ), aliskirēns 300 mg mazina sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiedienu pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu – 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mm Hg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mm Hg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk un gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk (30%) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ne novēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,9%). Hipotensija bija retāk (<1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvajām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

Turklāt 36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna grupas pacientiem, papildus pamata ārstēšanai nosakot kreisā kambara beigu sistolisko tilpumu, netika konstatētas izmaiņas kambara modelī, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Kardiovaskulāro nāves gadījumu, sirds mazspējas izraisīto hospitalizācijas gadījumu un atkārtotu sirdstrieku, insulta un pēkšņas nāves gadījumu kombinētie rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, ievērojami biežāk novēroja hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumus, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejausinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana..

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,11 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 1,00, 1,23, 2-pusējs $p=0,05$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (37,9% pret 30,2%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,0% pret 12,1%), hiperkaliēmijas (38,9% pret 28,8%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,7% pret 16,2%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,6%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasitrio sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinoprils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtējais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtējais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtējais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p=0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na⁺Cl⁻ simporters, konkurējot uz Cl⁻ vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanās plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasitrio visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Pēc iekšķīgas aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, amlodipīna – 8 stundu laikā, bet hidrohlortiazīda – 2-3 stundu laikā. Aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

Rezultāti no uztura iedarbības pētījuma, lietojot 300/10/25 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar standarta augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu un apjomu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Uzturs neietekmē amlodipīna vai hidrohlortiazīda farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-12h} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabils stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pieejamie dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h).

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Linearitāte

Terapeitiskā darbības platuma ietvaros vidējais AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devai.

Īpašas pacientu grupas

Rasitrīo ir efektīva, vienu reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Rasitrīo satur hidrohlortiazīdu, tas ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Kā paredzams savienojumam, kas gandrīz pilnībā tiek izvadīts no organisma caur nierēm, nieru darbība būtiski ietekmē hidrohloriazīda kinētiku. Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohloriazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohloriazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti

Nav datu par sistēmisko iedarbību pēc Rasitrio lietošanas gados vecākiem pacientiem. Lietojot monoterapijas veidā, gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) aliskirēna AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Līdz ar to īpaša piesardzība ir rekomendēta, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk un ārkārtējā piesardzība – pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 4.2, 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohloriazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem. Nav specifisku datu par hidrohloriazīda iedarbību gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Šajā pacientu grupā Rasitrio farmakokinētiskās īpašības nav pētītas. Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns/hidrohlortiazīds un aliskirēns/amlodipīns

Nav veikti preklīniskie toksicitātes pētījumi ar Rasitrio, jo šādi veikti katrai komponentei atsevišķi.

Preklīniskie dati ir pierādījuši, ka aliskirēna/hidrohlortiazīda un aliskirēna/amlodipīna kombinācijām ir labi toksicitātes profili. Abām kombinācijām ir laba panesamība žurkām. 2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos, lietojot komponentes atsevišķi.

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatālā un postnatālā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikta klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Hidrohlortiazīds

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlortiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlortiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

Pētījumos, kuros peles un žurkas pirms pārošanās un grūtniecības laikā kopā ar barību saņēma hidrohlortiazīdu devās attiecīgi līdz 100 un 4 mg/kg dienā, nekonstatēja ietekmi uz peļu un žurku auglību, neatkarīgi no dzimuma. Šīs pelēm un žurkām lietotās hidrohlortiazīda devas attiecīgi 19 un 1,5 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot pēc mg/m². (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 25 mg dienā un pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Povidons
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
2 gadi

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
2 gadi

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/037-048

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22. novembris 2011.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Brūna, izliektas formas ovāla tablete ar slīpām malām un marķējumu "VIV" vienā pusē un "NVR" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Rasitrio ir indicēts esenciālas hipertensijas aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem panākta pienācīga asinsspiediena kontrole ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombināciju, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Rasitrio deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

Pacienti, kuri lieto aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Rasitrio tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Pāreju uz fiksētu kombināciju drīkst veikt vienīgi pēc stabila efekta panākšanas, lietojot atsevišķu komponentu kombināciju, pēc devas titrēšanas. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti 65 gadu vecumā un vairāk

Ir pierādījumi par palielinātu blakusparādību risku, kas ir saistīts ar hipotensiju pacientiem no 65 gadu vecuma vai vairāk, kuri tiek ārstēti ar Rasitrio. Līdz ar to, īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk.

Šai pacientu grupai ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Gados vecāki pacienti 75 gadu vecumā un vairāk

Dati par Rasitrio lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu) ir pārāk ierobežoti. Rasitrio lietošanai pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk jābūt ierobežotai tikai ar pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole tiek panākta ar brīvu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda kombināciju, lietojot šo kombināciju vienlaicīgi bez pavadoša drošības riska, it īpaši hipotensijas gadījumā. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) attiecīgi 89-60 ml/min/1,73 m² un 59-30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohloriazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Rasitrio lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai pacientiem ar progresējošu aknu slimību, lietojot Rasitrio, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rasitrio drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Rasitrio ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams viena un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, citiem dihidropiridīna atvasinājumiem, vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioedēma pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatriēmija, hiperkalcēmija, simptomātiska hiperurikēmija un refraktāra hipokaliēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Smagas un nepārejošas caurejas gadījumā terapija ar Rasitrio jāpārtrauc (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citu antihipertensīvu līdzekļi, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālu astmu

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktīvos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un elektrolītu līmenis asinīs.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk. Simptomātiska hipotensija biežāk attīstās pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām, kurus ārstēja ar Rasitrio, nekā pacientiem, kurus ārstēja ar divu komponentu aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju. Pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk ir jutīgāki pret ar hipotensiju saistītām blakusparādībām pēc Rasitrio lietošanas (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk

Dati par Rasitrio efektivitāti un drošību ir pārāk ierobežoti, lietojot pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk. Ārkārtējā piesardzība, ieskaitot biežāku asinsspiediena kontroli, ir rekomendēta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Dati par kardiovaskulāro mirstību un saslīmsību pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tika ārstēti ar Rasitrio, nav pieejami (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar furosemīdu un torasemīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Simptomātiskas hipotensijas risks

Pēc Rasitrio terapijas uzsākšanas simptomātiska hipotensija var rasties sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar izteiktu asinsvadu tilpuma samazināšanos vai pacientiem ar sāls deficītu (piemēram, kuri saņem lielas diurētisku devas) vai,
- lietojot aliskirēnu kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS.

Pirms Rasitrio lietošanas tilpuma samazināšanās vai sāls deficīts jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Rasitrio jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Rasitrio lietošana jāpārtrauc, kāmēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontraindicēta (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8 apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlorotiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Rasitrio attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizēties.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdi grupas līdzekļi mazina kalcija izdalīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontraindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu funkcijas pārbaūžu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Nav pierādījumu, ka Rasitrio samazinātu vai novērstu diurētiku inducētu hiponatrēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir neliels un nav nepieciešama papildus ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Rasitrio tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Nav datu par hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ar dialīzi, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju anamnēzē. Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūriju (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piesardzība jāievēro, lietojot Rasitrio pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga vai ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru funkciju traucējumi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nav pieredzes par Rasitrio drošu lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīgi veikta nieru transplantācija, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts hipertensijas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu). Rasitrio ordinēšana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro lietojot amlodipīnu pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai iekšķīgi lietojamo hipoglikemizējošu līdzekļu devas korekcija Rasitrio terapijas laikā. Pacientiem ar cukura diabētu Rasitrio lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Tā kā Rasitrio sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jūtīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Rasitrio lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru artērijas stenozē

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Rasitrio lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozī vai vienīgās nieres artērijas stenozī. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozī tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma

Pēcregistrācijas periodā ārstēšanas laikā ar aliskirēnu tika novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, saņemti ziņojumi par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioedēmu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioedēmu izraisīto zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā, pēc aliskirēna lietošanas kopā ar ACEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacientiem ar hipersensitivitātes predispozīciju jāievēro īpaša piesardzība.

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioedēmu anamnēzē var būt palielināts angioedēmas attīstības risks (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioedēmu anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un īseviski terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ja attīstās anafilaktiskas reakcijas vai angioedēma, Rasitrio lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Pacienti jāinformē ziņot ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu liecināt par alerģisku reakciju, it īpaši apgrūtinātu elpošanu vai apgrūtinātu rīšanu, sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu vai mēles tūska. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai uzlabētu brīvus, elpošanas ceļus.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Rasitrio laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Rasitrio mijiedarbību

Pacientu ar hipertensiju grupu farmakokinētisko datu analīze nenorāda uz klīniski nozīmīgām izmaiņām aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda līdzsvara stāvokļa iedarbībā (AUC) un maksimālajā koncentrācijā (C_{max}), salīdzinot ar ārstēšanu ar atbilstošu divu komponentu kombināciju.

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanos veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļš aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Rasitrio lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Rasitrio kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Informācija par aliskirēna mijiedarbību

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

- *Dubulta RAAS blokāde*

Aliskirēna kombinācija kopā ar ARBiem vai ACEIiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) inhibītori*

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna $75 \text{ mg } C_{max}$ aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav ieteicams (skatīt 4.2 apakšpunktu)

- *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Rasitrio.

Piesardzība ir nepieciešama vienlaikus lietošanas gadījumā

- *Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu*

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos, un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

- *Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori*

Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

- *Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā*

Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFR <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

- *Furosemīds un torasemīds*

Aliskirēna lietošana iekšķīgi kopā ar furosemīdu neietekmēja aliskirēna farmakokinētiskās īpašības, bet samazināja furosemīda iedarbību par 20-30% (aliskirēna ietekme uz furosemīdu lietojot intramuskulāri vai intravenozi nav pētīta). Pacientiem ar sirds mazspēju, pēc vairāku furosemīda (60 mg/dienā) devu lietošanas kopā ar aliskirēnu (300 mg/dienā), pirmo 4 stundu laikā nātrijs ekskrēcija urīnā un izdalītā urīna daudzums samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar furosemīda monoterapiju. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar furosemīdu un aliskirēnu 300 mg, vidējā ķermeņa masa (84,6 kg) bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma furosemīdu monoterapijā (83,4 kg). Mazākas izmaiņas furosemīda farmakokinētiskajās īpašībās un efektivitātē tika novērotas lietojot aliskirēnu 150 mg/dienā.

Pieejamie klīniskie dati neliecina, ka pēc lietošanas kopā ar aliskirēnu tika izmantotas lielākas torasemīda devas. Zināms, ka torasemīda izdalīšanos caur nierēm mediē organiskie anjonu transportieri (OAT). Aliskirēns minimāli izdalās caur nierēm, un pēc iekšķīgas lietošanas urīnā konstatēti tikai 0,6% aliskirēna devas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tomēr, tā kā aliskirēns ir organisko anjonu transporta polipeptīda 1A2 (OATP1A2) substrāts (skatīt mijiedarbību ar organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitoriem), aliskirēns, iedarbojoties uz absorbcijas procesu, var samazināt torasemīda iedarbību plazmā.

Tādēļ pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan furosemīdu vai torasemīdu iekšķīgi, uzsākot un pielāgojot furosemīda, torasemīda vai aliskirēna terapiju, ieteicams kontrolēt furosemīda vai torasemīda iedarbību, lai izvairītos no ekstracelulārā šķidrums tilpuma izmaiņām un iespējamām situācijām ar šķidrums pārslodzes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

- *Varfarīns*

Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

- *Lietošana kopā ar uzturu*

Uzturs (ar zemu vai augstu tauku saturu) būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts un hidrohloriazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar metformīnu (↓28%), amlodipīnu (↑29%) vai cimetidīnu (↑19%) izraisīja aliskirēna C_{max} vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, aliskirēna AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama aliskirēna vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.
- Aliskirēns var nedaudz samazināt digoksīna un verapamila biopieejamību.

- *Mijiedarbība ar CYP450*

Aliskirēns neinhībē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substrāču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt citas references par P-gp 4.5 apakšpunktu).

- *P-gp substrāti vai vāji inhibitori*

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir aliskirēna biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt aliskirēna biopieejamību.

- *Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori*

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu "Greipfrūtu sula").

Informācija par amlodipīna mijiedarbību

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpausmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

- *CYP3A4 induktori*

Nav datu par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 induktoriem jālieto uzmanīgi.

- *Greipfrūtu sula*

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, rezultātā palielinot asinsspiediena pazeminošu efektu.

- *Dantrolēns (infūzijās)*

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

- Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība summējas ar citu lietoto antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

- Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams samazināt simvastatīna devu līdz 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Mijiedarbība nav konstatēta

- Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atoryvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības.

Informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles:

Nav ieteicams lietot kopā

- *Litijs*

Tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešu vazodilatāciju), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

- *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohloriazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

- *Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi)*

Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt 4.4 apakšpunktu). Metformīns jālieto piesardzīgi laktātacidozes riska dēļ, ko var izraisīt ar hidrohloriazīdu saistīta iespējama funkcionāla nieru mazspēja,

- *Antiholīnerģiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti*

Antiholīnerģiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot sakarā ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes un kuņģa iztukšošanās ātruma samazināšanos. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprids var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

- *Podagras ārstēšanai lietotas zāles*
Var būt nepieciešama urīkzūrišķo zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu diurētisko līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas pret alopurinolu rašanās biežumu.
- *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*
Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*, jo īpaši Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.
- *Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serum*
Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt vienlaicīga lietošana ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.
- *Bēta blokatori un diazoksīds*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.
- *Jonu apmaiņas sveķi*
Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.
- *D vitamīns un kalcija sāļi*
Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir predisponēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.
- *Nedepolarizējošie miorelaksanti*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.
- *Citotoksiskie līdzekļi*
Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.
- *Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi*
Tiazīdu inducēta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina uzpirkstītes inducētas sirds aritmijas rašanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- *Metildopa*
Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.
- *Jodu saturošas kontrastvielas*
Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

- *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns)*

Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ordinē Rasitrio, jābrīdina sievietes reproduktīvajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Ņemot vērā, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicams lietot Rasitrio, pirms plānotās grūtniecības iestāšanās jāpāriet uz piemērotu alternatīvu antihipertensīvu terapiju.

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Citas vielas, kas darbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, izraisa nopietnas augļa kropļības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, aliskirēnu nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Amlodipīna lietošanas drošība cilvēkam grūtniecības laikā nav noskaidrota. Pētījumi ar žurkām nepierāda reproduktīvo toksicitāti, izņemot dzemdību aizkavēšanos un dzemdību ilguma pagarināšanos, lietojot devas, kas 50 reizes pārsniedz cilvēkiem lietoto maksimālo ieteicamo devu (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles grūtniecības laikā atļauts lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav pieejamas citas drošākas alternatīvas ārstēšanas metodes un, ja slimības radītais risks mātei ir lielāks nekā auglim.

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināt plūsmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Rasitrio nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Rasitrio lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja grūtniecība iestājas terapijas laikā, Rasitrio lietošana attiecīgi jāpārtrauc, cik vien ātri iespējams.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai aliskirēns un/vai amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Rasitrio lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Rasitrio tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par fertilitāti, lietojot Rasitrio.

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Fertilitāte žurkām netika ietekmēta, nepārsniedzot aliskirēna 250 mg/kg dienā un hidrohloriazīda 4 mg/kg dienā devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka Rasitrio terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem pēc amlodipīna lietošanas attīstās reibonis, miegainība, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, tas var ietekmēt viņu reakcijas spējas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohloriazīda kombinācija

Turpmāk sniegtā informācija par Rasitrio drošību ir iegūta klīniskajos pētījumos ar Rasitrio un atsevišķo sastāvdaļu aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda zināmo drošības profilu. Drošuma informācija par Rasitrio lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Biežākās novērotās Rasitrio nevēlamās blakusparādības ir hipotensija un reibonis. Lietojot Rasitrio, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Rasitrio sastāvdaļu (aliskirēnu, amlodipīnu un hidrohloriazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts:

Blakusparādības, kas saistītas ar aliskirēna, amlodipīna un hidrohloriazīda lietošanu, sakārtotas biežuma kategorijās, ņemot vērā biežākās vispirms un lietojot šādu shēmu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Dati par Rasitrio

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska

Perifēra tūska ir zināma kā no devas atkarīga blakusparādība saistībā ar amlodipīna lietošanu, kā arī pēcreģistrācijas periodā par to ir saņemti ziņojumi saistībā ar aliskirēna terapiju. Īstermiņa dubulti aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā perifērās tūskas sastopamības biežums Rasi trio grupā bija 7,1%, salīdzinot ar 8,0% aliskirēna/amlodipīna, 4,1% amlodipīna/hidrohlortiazīda un 2,0% aliskirēna/hidrohlortiazīda divu komponentu kombināciju grupās.

Īstermiņa aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasi trio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasi trio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Papildu informācija par atsevišķiem sastāvdaļām

Lietojot Rasi trio, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nopietnām blakusparādībām, tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām un angioedēmu, un tās rodas reti (mazāk nekā 1 gadījums uz 1 000 pacientu). Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts:

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas, paaugstinātas jutības reakcijas
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Sirdsklauves, perifēra tūska
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu darbības traucējumi*, dzelte, hepatīts, aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā Sfvēnsa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze (TEN), mutes dobuma gļotādas reakcijas, izsitumi, nieze, nātrene
Reti	Angioedēma, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Izmeklējumi	
Bieži	Hiperkaliēmija
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

*Atsevišķi aknu darbības traucējumu gadījumi ar klīniskiem simptomiem un laboratoriski apstiprināti izteiktāki aknu darbības traucējumu gadījumi.

**Ieskaitot vienu „fulminantas aknu mazspējas” gadījumu, par ko ziņots pēc-reģistrācijas periodā, un kura gadījumā nevar izslēgt cēloņsakarību ar aliskirēna lietošanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums:

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatētas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas gadījumi.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioedēma un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioedēmas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioedēmu. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioedēma vai ir novēroti ar angioedēmu saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioedēmu izraisīto, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKEI vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka pēc aliskirēna lietošanas kopā ar AKEI un/vai ARB, ziņots par angioedēmu vai angioedēmai līdzīgām reakcijām.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioedēmu (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Izmeklējumi: kontrolētos klīniskos pētījumos aliskirēna lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes no normas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem aliskirēnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%.) Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda iedarbība novērojama arī lietojot citas zāles, kas ietekmē RAAS, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija: pamatojoties uz pieejamajiem, ierobežotajiem drošuma datiem no farmakokinētiskā pētījuma, kurā 39 bērni ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem tika ārstēti ar aliskirēnu, sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe bērniem būs līdzīgi kā pieaugušajiem ar hipertensiju. Tāpat kā lietojot citus RAAS blokatorus, bērniem, kurus ārstē ar aliskirēnu, bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir galvassāpes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā trauksme), depresija
Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Miegainība, galvassāpes (it īpaši ārstēšanas sākumā)
Retāk	Trīce, garšas traucējumi, ģībonis, hipoestēzija, parestēzija
Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	
Retāk	Redzes traucējumi (tai skaitā diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Dzīnkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Paātrināta sirdsdarbība
Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ādas apsārtums
Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un rīkles slimības	
Retāk	Elpas trūkums, rinīts
Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
Retāk	Vemšana, dispepsija, ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums), sausums mutē
Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (visbiežāk saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas izmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, ekzantēma
Ļoti reti	Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvena-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Potīšu tūska
Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urīnēšanas biežums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Tūska, nespēks
Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	
Retāk	Svara palielināšanās, svara samazināšanās

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Rasitrio. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hipokaliēmija
Bieži	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti	Redzes traucējumi
Nav zināmi	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu spazmas

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži Impotence

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nav zināmi Astēnija, pireksija

Izmeklējumi

Ļoti bieži Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis

Reti Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Iespējamākā Rasitrio pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācijas antihipertensīvā darbība.

Aliskirēna iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Pieejamie dati liecina, ka amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot šoku ar letālu iznākumu, ko izraisījis amlodipīns.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatrēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu vienlaicīgu lietošanu.

Ārstēšana

Ja, lietojot Rasitrio, rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Klīniski nozīmīgas amlodipīna pārdozēšanas izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidrums tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontraindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

Dažos gadījumos var apsvērt iespēju veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna 10 mg devas ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā amlodipīns cieši saistās ar proteīniem, to nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (<2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, renīna inhibitori; ATĶ kods: C09XA54

Rasitrio apvieno trīs antihipertensīvas iedarbības aktīvās vielas ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešo renīnu inhibitoru grupai, amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai un hidrohlortiazīds pieder tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šī kombinācija ar savstarpēji papildinošu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīciju, kalcija kanālu mediētu vazodilatāciju un nātrija hlorīdu ekskrēciju samazina asinsspiedienu izteiktāk nekā atbilstošas divu komponentu kombinācijas.

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Hipertensīviem pacientiem, Rasitrio lietošana vienu reizi dienā, nodrošināja klīniski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā spiediena pazemināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku. 24 stundu asinsspiediena monitoringa laikā lielāku Rasitrio izraisītu asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar katru divu komponentu kombināciju, novēroja katru stundu, tai skaitā agrās rīta stundās.

Rasitrio tika pētīts dubultmaskētā, nejaušinātā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 1 181 pacients, no kuriem 773 bija klasificēti kā pacienti ar mērenu hipertensiju (vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (msSBP) 160-180 mm Hg) un 408 kā pacienti ar smagu hipertensiju (msSBP >180 mm Hg) sākotnējā līmenī. Lielākajai daļai pacientu (49%) bija aptaukošanās un vairāk nekā 14% no kopējās pacientu grupas bija cukura diabēts. Pirmo 4 nedēļu laikā dubultmaskētas ārstēšanas laikā, pacienti saņēma trīs komponentu aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) kombināciju, vai divu komponentu aliskirēna/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskirēna/amlodipīna 150/5 mg (N=282) un amlodipīna/HCTZ 5/12,5 mg (N=295) kombināciju. Pēc 4 nedēļām papildus 4 nedēļu dubultmaskētas ārstēšanas ietvaros pacientiem tika veikta forsēta devas titrēšana līdz aliskirēna/amlodipīna/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirēna/HCTZ 300/25 mg, aliskirēna/amlodipīna 300/10 mg un amlodipīna/HCTZ 10/25 mg.

Šajā pētījumā, pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana, salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja statistiski nozīmīgu vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,9/20,6 mm Hg, salīdzinot ar 31,4/18,0 mm Hg lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 28,0/14,3 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 30,8/17,0 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg). Pacientiem ar smagu hipertensiju (sistoliskais asinsspiediens \geq 180 mm Hg) Rasitrio un divu komponentu kombināciju izraisītais asinsspiediena pazeminājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 49,5/22,5 mm Hg, salīdzinot ar 38,1/17,6 mm Hg aliskirēna/amlodipīna kombinācijai (300/10 mg), 33,2/14,3 mm Hg aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācijai (300/25 mg) un 39,9/17,8 mm Hg amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācijai (10/25 mg). Apakšgrupā no 588 pacientiem, kurā pacientu >65 gadiem bija maz un to >75 gadiem bija ļoti maz, aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija (300/10/25 mg), salīdzinot ar sākotnējos līmeņi, izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 39,7/21,1 mm Hg, salīdzinot ar 31,3/18,74 mm Hg, lietojot aliskirēna/amlodipīna kombināciju (300/10 mg), 25,5/12,5 mm Hg lietojot aliskirēna/hidrohlortiazīda kombināciju (300/25 mg) un 29,2/16,4 mm Hg lietojot amlodipīna/hidrohlortiazīda kombināciju (10/25 mg) (apakšgrupā iekļauti pacienti bez aberatīviem rādītājiem, kas definēti kā starpība starp sistoliskā asinsspiediena rādītājiem (SAS) \geq 10 mm Hg sākotnējā līmenī vai mērķa kritērijā). Rasitrio iedarbība tika novērota jau nedēļu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar mērenu vai smagu hipertensiju asinsspiedienu pazeminošā iedarbība nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas indeksa un ar lieku svaru saistītiem traucējumiem (metaboliskais sindroms un cukura diabēts).

Rasitrio lietošana saistīta ar ievērojamu renīna aktivitātes samazināšanos plazmā (PRA) (-34%), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, savukārt divu komponentu amlodipīna un hidrohlortiazīda kombinācija palielināja PRA (+170%). Iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme šobrīd nav zināma.

28 līdz 54 nedēļu atvērta tipa klīniskajā drošuma pētījumā, kā sekundārais mērķa kritērijs tika noteikta efektivitāte, un 28 līdz 54 nedēļu ārstēšanas laikā Rasitrio 300/10/25 mg devas lietošana izraisīja vidējā asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos par 37,3/21,8 mm Hg. Rasitrio efektivitāte saglabājās viena gada ārstēšanas laikā bez norādēm uz efektivitātes zudumu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā 36 nedēļu klīniskajā pētījumā ar gados vecākiem pacientiem, kuru asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar aliskirēna/HCTZ 300/25 mg kombināciju (sistoliskais asinsspiediens ≥ 140 mm Hg), 36. nedēļas mērķa kritērijā pacientiem, kuri saņēma Rasitrio 300/10/25 mg devu novēroja klīniski nozīmīgāku asinsspiediena pazemināšanos (no msSBP/msDBP pazemināšanās par 15,0/8,6 mm Hg pēc 22 nedēļām līdz pazeminājumam par 30,8/14,1 mm Hg 36. nedēļas mērķa kritērijā).

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Rasitrio lietoja vairāk nekā 1 155 pacienti, tai skaitā 182 pacienti vienu un vairākus gadus. Ārstēšanai ar Rasitrio devās līdz 300 mg/10 mg/25 mg bija laba panesamība un kopējais nevēlamo blakusparādību skaits, izņemot simptomātisku hipotensiju, bija līdzīgs tam, ko novēroja lietojot divu komponentu kombinācijas. Īstermiņa kontrolētā klīniskajā pētījumā jebkuru ar hipotensiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežums bija 4,9% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 3,7% divu komponentu kombināciju grupās. Pacientiem vecākiem par ≥ 65 gadiem nevēlamo blakusparādību biežums bija 10,2% Rasitrio grupā, salīdzinot ar līdz pat 5,4% divu komponentu kombināciju grupās.

Netika konstatēta blakusparādību rašanās biežuma saistība ar dzimumu, vecumu (izņemot simptomātisku hipotensiju), ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārējās. Pieejami ļoti ierobežoti drošuma dati par pacientiem vecākiem par >75 gadiem vai pacientiem ar kardiovaskulāriem mirstību veicinošiem faktoriem. Ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamu blakusparādību dēļ novēroja 3,6% Rasitrio grupas pacientu, salīdzinot ar 2,4% aliskirēna/amlodipīna, 0,7% aliskirēna/hidrohlortiazīda un 2,7% amlodipīna/hidrohlortiazīda grupās.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citas zāles, kas inhibē RAAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citām antihipertensīvām zālēm. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg aliskirēna devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Aliskirēns ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Aliskirēna monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū ACEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlortiazīdu – HCTZ), aliskirēns 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mm Hg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mm Hg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par aliskirēna lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, aliskirēnam bija papildu asinsspiedienu pazeminoša iedarbība.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu – 12. nedēļā ar hidrohlortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mm Hg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mm Hg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkūms par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki pacienti no 65 gadu vecuma un vairāk un gados vecāki pacienti no 75 gadu vecuma un vairāk (30%) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ne novēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar aliskirēnu, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,9%). Hipotensija bija retāk (<1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citām antihipertensīvajām zālēm. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

Turklāt 36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna grupas pacientiem, papildus pamata ārstēšanai nosakot kreisā kambara beigu sistolisko tilpumu, netika konstatētas izmaiņas kambara modelī, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Kardiovaskulāro nāves gadījumu, sirds mazspējas izraisīto hospitalizācijas gadījumu un atkārtotu sirdstrieku, insulta un pēkšņas nāves gadījumu kombinētie rādītāji aliskirēna un placebo grupā bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, ievērojami biežāk novēroja hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumus, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejausinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana..

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,11 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 1,00, 1,23, 2-pusējs $p=0,05$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību biežums (37,9% pret 30,2%). It īpaši bija palielināts nieru darbības traucējumu (14,0% pret 12,1%), hiperkaliēmijas (38,9% pret 28,8%), ar hipotensiju saistītu gadījumu (19,7% pret 16,2%) un izvērtēto insulta gadījumu (3,4% pret 2,6%) galauzstādījumu biežums. Insultu skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Pašlaik nav zināms par aliskirēna ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību.

Pašlaik nav pieejami dati par aliskirēna ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar sirds mazspēju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

Amlodipīns

Rasitrio sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām.

Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirds darbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteīnūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kuri ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz dp/dt vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veselīgiem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veselīgiem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir sasniedzis pozitīvu klīnisku iedarbību pacientiem ar hroniski stabili stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Kalcija kanālu blokatori, tostarp amlodipīns, jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, jo tie nākotnē var palielināt sirds-asinsvadu notikumu risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriils 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p=0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na⁺Cl⁻ simporters, konkurējot uz Cl⁻ vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanās plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rasiario visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālu hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēna/amlodipīna/hidrohlortiazīda kombinācija

Pēc iekšķīgas aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, amlodipīna – 8 stundu laikā, bet hidrohlortiazīda – 2-3 stundu laikā. Aliskirēna, amlodipīna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc fiksētas kombinācijas tablešu lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

Rezultāti no uztura iedarbības pētījuma, lietojot 300/10/25 mg fiksētas kombinācijas tabletes kopā ar standarta augsta tauku satura uzturu, pierādīja, ka uzturs samazināja fiksētās kombinācijas aliskirēna tabletes uzsūkšanās ātrumu un apjomu, uzrādot līdzīgu iedarbības rādītāju kā aliskirēna monoterapijā. Uzturs neietekmē amlodipīna vai hidrohloriazīda farmakokinētiskās īpašības, lietojot to fiksētas kombinācijas tabletes formā.

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ar aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Līdzsvara stāvoklī uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 76% un AUC_{0-12h} par 67% pacientiem ar hipertensiju. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākuma devas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/st.

Linearitāte

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšanās. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās lietošanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabils stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, kurā 39 pediatrijas pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar hipertensiju tika ārstēti ar aliskirēnu, saņemot aliskirēna dienas devu 2 mg/kg vai 6 mg/kg granulu veidā (3,125 mg/tabletē), farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Pieejamie dati liecina, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums būtiski neietekmē aliskirēna sistēmisko iedarbību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

Izkliede

Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu hipertensijas slimniekiem ir saistītas ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija un eliminācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem, 10% pamatsastāvdaļu un 60% metabolītu izvadot ar urīnu.

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas.

Linearitāte

Amlodipīnam terapeitiskas devas 5 mg un 10 mg robežās piemīt lineāra farmakokinētika.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h).

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Linearitāte

Terapeitiskā darbības platuma ietvaros vidējais AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devai.

Īpašas pacientu grupas

Rasitrio ir efektīva, vienu reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, tas ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Aliskirēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Kā paredzams savienojumam, kas gandrīz pilnībā tiek izvadīts no organisma caur nierēm, nieru darbība būtiski ietekmē hidrohloriazīda kinētiku. Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohloriazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohloriazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs.

Aknu darbības traucējumi

Rasitrio ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika netika nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti

Nav datu par sistēmisko iedarbību pēc Rasitrio lietošanas gados vecākiem pacientiem. Lietojot monoterapijas veidā, gados vecākiem pacientiem (>65 gadiem) aliskirēna AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Līdz ar to īpaša piesardzība ir rekomendēta, lietojot Rasitrio pacientiem no 65 gadu vecuma un vairāk un ārkārtējā piesardzība – pacientiem no 75 gadu vecuma un vairāk (skatīt 4.2, 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohloriazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem. Nav specifisku datu par hidrohloriazīda iedarbību gados vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Šajā pacientu grupā Rasitrio farmakokinētiskās īpašības nav pētītas. Tika veikts pacientu grupu farmakokinētisko īpašību pētījums, kurā piedalījās 74 pacienti ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), un kuri saņēma amlodipīnu devu robežās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes nedēļā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem tipiskais perorālais klīrenss (KL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/st. vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/st. sievietēm. Starp indivīdiem bija novērojamas lielas atšķirības zāļu iedarbībā. Saņemtie dati par bērniem jaunākiem par 6 gadiem ir ierobežoti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Aliskirēns/hidrohloriazīds un aliskirēns/amlodipīns

Nav veikti preklīniskie toksicitātes pētījumi ar Rasitrio, jo šādi veikti katrai komponentei atsevišķi.

Preklīniskie dati ir pierādījuši, ka aliskirēna/hidrohloriazīda un aliskirēna/amlodipīna kombinācijām ir labi toksicitātes profili. Abām kombinācijām ir laba panesamība žurkām. 2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti atbilst tiem, kas iegūti pētījumos, lietojot komponentes atsevišķi.

Aliskirēns

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1-4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīns

Amlodipīna drošības dati ir precīzi noteikti klīniskā un neklīniskā ceļā.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Kanceroģenēze, mutagēnēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, kancerogenitāte šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zāļu iedarbību saistīta ietekme gēnu vai hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Hidrohlortiazīds

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlortiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlortiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

Pētījumos, kuros peles un žurkas pirms pārošanās un grūtniecības laikā kopā ar barību saņēma hidrohlortiazīdu devās attiecīgi līdz 100 un 4 mg/kg dienā, nekonstatēja ietekmi uz peļu un žurku auglību, neatkarīgi no dzimuma. Šīs pelēm un žurkām lietotās hidrohlortiazīda devas attiecīgi 19 un 1,5 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot pēc mg/m^2 . (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 25 mg dienā un pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Magnija stearāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:

2 gadi

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:

2 gadi

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56, 98 tabletēm;

PVH/Polihlortrifluoretilēna (PHTFE) – Alu blisteri:
vienā iepakojumā pa 30, 90 tabletēm;
vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 56x1 tableti;
vairāku kastīšu vienas devas iepakojums (perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā) satur 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tablete).

PA/Alu/PVH – Alu kalendāra blisteri:
vienā iepakojumā pa 14, 28, 56 tabletēm;
vairāku kastīšu iepakojums satur 98 tabletes (2 iepakojumi pa 49 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/049-060

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22. novembris 2011.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Zāles pils nav reģistrētas

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamas farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
RAĪ jāiesniedz klīniskā pētījuma ALTITUDE gala ziņojums, iekļaujot 1 gada drošuma pagarinājuma fāzi, kurā izvērtēti aktīvās terapijas fāzes rezultāti atbilstoši diviem dažādajiem datu apkopošanas datumiem.	2013. gada 31. oktobris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/001	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/009	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/002	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/010	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/003	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/004	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/011	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/007	56 tabletes (PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/730/005	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/006	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) STARPIEPAKOJUMS
VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49x1 tableti.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/012

98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)

EU/1/11/730/008

98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49x1) tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/012	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/008	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/013	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/021	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/014	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/022	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/015	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/016	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/023	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/019	56 tabletes (PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/730/017	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/018	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49x1 tableti.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/024	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/020	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49x1) tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/024	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/020	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/025	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/033	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/026	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/034	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/027	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/028	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/035	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/031	56 tabletes (PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/730/029	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/030	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49x1 tableti.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/036	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/032	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49x1) tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/036	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/032	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/037	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/045	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/038	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/046	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/039	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/040	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/047	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/043	56 tabletes (PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/730/041	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/042	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) STARPIEPAKOJUMS
VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49x1 tableti.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/048	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/044	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49x1) tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/048	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/044	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM/KASTĪTE VIENAS DEVAS IEPAKOJUMAM
(perforēts blisters ar vienu devu kontūrligzdā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/049	14 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/057	14 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/050	28 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/058	28 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/051	30 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/052	56 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/059	56 tabletes (PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/055	56 tabletes (PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)
EU/1/11/730/053	90 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)
EU/1/11/730/054	98 tabletes (PVH/PHTFE blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) STARPIEPAKOJUMS
VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 2 iepakojumi, kurš katrs satur 49x1 tableti.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/060	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/056	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 TABLEŠU (2 iepakojumi, kurš katrs satur 49 apvalkotās tabletes) ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49) tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurš satur 98 (2 iepakojumi pa 49x1) tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/730/060	98 tabletes (2x49, PA/Alu/PVH blisteri)
EU/1/11/730/056	98 tabletes (2x49x1, PVH/PHTFE perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/Alu/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas
3. Kā lietot Rasitrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasitrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasitrio

Rasitrio satur trīs aktīvas vielas, ko sauc par aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Šīs visas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- Aliskirēns ir viela, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinsvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kādam nolūkam Rasitrio lieto

Rasitrio lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole tiek panākta ar aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu, lietojot tos kā atsevišķas zāles vienlaicīgi. Šādi pacienti var gūt labumu, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas

Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu, amlodipīnu, citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Rasitrio lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība");
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija);
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja nātrijs līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk augsts
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās);
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasitrio un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasitrio lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasitrio lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls satursu diētu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze), tai skaitā Jums veikta nieru transplantācija vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasitrio Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs);
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE);
- ja Jūs slimojat ar alerģiju vai astmu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir 65 gadi vai vairāk (skatīt zemāk apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” (vecāki par 65 gadiem));
- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, nemiers, sāpes muskuļos vai krampji, muskuļu nespēks, zems asinsspiediens, oligūrija, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Rasitrīo sastāvdaļa) iedarbību;
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi;
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Rasitrīo lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Rasitrīo nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Bērni un pusaudži

Rasitrīo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt palielināta jutība pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu

4. „Iespējamās blakusparādības”). Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Rasitrīo ir Jums piemērots. Ja Jums ir 75 gadi vai vairāk, Jūsu ārsts var biežāk kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasitrīo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Rasitrīo un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
- itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tas ietver kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenalīns vai adrenalīns;
- zāles, kas var izraisīt “torsades de pointes” (neregulāra sirdsdarbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums);
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garstāvokļa uzlabošanai);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- dažus caurejas līdzekļus;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinols;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- zāles sirds ritma kontrolēšanai;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- steroīdus;
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- zāles artrīta ārstēšanai;
- zāles barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (piemēram, karbenoksolonu);
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskos līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);

- holestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, amfotericīnu vai penicilīnu G.

Rasitrio kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, ja Jūs ārstēšanas laikā kopā ar šīm zālēm lietojat alkoholu, Jums var rasties reibonis, it īpaši pieceļoties stāvus.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasitrio lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums Rasitrio vietā lietot citas zāles. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasitrio nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasitrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasitrio deva ir viena tablete dienā.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Rasitrio vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasitrio tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasitrio

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Saistībā ar Rasitrio lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis;
- zems asinsspiediens;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas sākumā attīstās sekojošas blakusparādības:

Uzsākot ārstēšanu ar Rasitrio, var rasties reibonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir jutīgāki pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu. Klīniskajos pētījumos pazemināts asinsspiediens biežāk attīstījās pacientiem, kuri lietoja Rasitrio, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja vienīgi aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda dubultās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 2).

Ir saņemti ziņojumi par šādām nopietnām blakusparādībām saistībā ar zālēm, kuru sastāvā ir tikai aliskirēns, amlodipīns vai hidrohlortiazīds.

Aliskirēns

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem). **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēna āda vai acis (aknu darbības traucējumu pazīmes).

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens;
- sirdsklauves;
- klepus;
- nieze, izsitumi (nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma).

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja tikai amlodipīnu, novēroja šādas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība;
- reibonis;
- galvassāpes (it sevišķi ārstēšanas sākumā);
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- potīšu pietūkums;
- pietūkums;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);
- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņa pagaidu apziņas zaudēšana;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzinckstoša skaņa ausīs;

- zems asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- nieze, izsitumi;
- vispārēji izsitumi;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- alerģiska reakcija, ko pavada simptomi, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejūtīgums vai tirpšana, kas pāriet dedzinošā sajūtā;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- klepus;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības traucējumi, ko var pavadīt ādas un acu dzelte vai tumšas krāsas urīns;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums);

- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čūlām uz lūpām, acīm un mutē; sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas izsitumi ar atslāņošanu vai lobīšanos; izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Hidrohlortiazīds

Pacienti, kuri lietoja hidrohlortiazīdu monoterapijā, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, tomēr blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkaloze);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimonīts un plaušu tūska);

- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, druzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rasitrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt Rasitrio tabletes oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasitrio satur

- Katra Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Rasitrio ārējais izskats un iepakojums

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši violetas, izliektas formas ovālas tabletes ar slīpām malām un marķējumu “YIY” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56, 98 tabletes kalendāra blisteros.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) kalendāra blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 56x1 tableti perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tableti) perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6135 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas
3. Kā lietot Rasitrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasitrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasitrio

Rasitrio satur trīs aktīvas vielas, ko sauc par aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Šīs visas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- Aliskirēns ir viela, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinsvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kādam nolūkam Rasitrio lieto

Rasitrio lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole tiek panākta ar aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu, lietojot tos kā atsevišķas zāles vienlaicīgi. Šādi pacienti var gūt labumu, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas

Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu, amlodipīnu, citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Rasitrio lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība");
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija);
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja nātrijs līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk augsts
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās);
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasitrio un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasitrio lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasitrio lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls saturs dietu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze), tai skaitā Jums veikta nieru transplantācija vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasitrio Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs);
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE);
- ja Jūs slimojat ar alerģiju vai astmu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- jau Jums ir 65 gadi vai vairāk (skatīt zemāk apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” (vecāki par 65 gadiem));
- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, nemiers, sāpes muskuļos vai krampji, muskuļu nespēks, zems asinsspiediens, oligūrija, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Rasitrīo sastāvdaļa) iedarbību;
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi;
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Rasitrīo lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Rasitrīo nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Bērni un pusaudži

Rasitrīo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt palielināta jutība pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Rasitrīo ir Jums piemērots. Ja Jums ir 75 gadi vai vairāk, Jūsu ārsts var biežāk kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasitrīo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Rasitrīo un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
- itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēts ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tas ietver kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošanas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenalīns vai adrenalīns;
- zāles, kas var izraisīt “*torsades de pointes*” (neregulāra sirdsdarbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums);
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garstāvokļa uzlabošanai);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- dažus caurejas līdzekļus;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinols;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- zāles sirds ritma kontrolēšanai;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- steroīdus;
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- zāles artrīta ārstēšanai;
- zāles barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (piemēram, karbenoksolonu);
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskos līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);

- holestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, amfotericīnu vai penicilīnu G.

Rasitrio kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, ja Jūs ārstēšanas laikā kopā ar šīm zālēm lietojat alkoholu, Jums var rasties reibonis, it īpaši pieceļoties stāvus.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasitrio lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums Rasitrio vietā lietot citas zāles. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasitrio nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasitrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasitrio deva ir viena tablete dienā.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Rasitrio vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasitrio tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasitrio

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Saistībā ar Rasitrio lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis;
- zems asinsspiediens;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas sākumā attīstās sekojošas blakusparādības:

Uzsākot ārstēšanu ar Rasitrio, var rasties reibonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir jutīgāki pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu. Klīniskajos pētījumos pazemināts asinsspiediens biežāk attīstījās pacientiem, kuri lietoja Rasitrio, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja vienīgi aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda dubultās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 2).

Ir saņemti ziņojumi par šādām nopietnām blakusparādībām saistībā ar zālēm, kuru sastāvā ir tikai aliskirēns, amlodipīns vai hidrohlortiazīds.

Aliskirēns

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem). **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēta āda vai acis (aknu darbības traucējumu pazīmes).

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens;
- sirdsklauves;
- klepus;
- nieze, izsitumi (nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma).

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja tikai amlodipīnu, novēroja šādas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība;
- reibonis;
- galvassāpes (it sevišķi ārstēšanas sākumā);
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- potīšu pietūkums;
- pietūkums;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);
- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņa pagaidu apziņas zaudēšana;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzīnkstoša skaņa ausīs;

- zems asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- nieze, izsitumi;
- vispārēji izsitumi;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- alerģiska reakcija, ko pavada simptomi, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejūtīgums vai tirpšana, kas pāriet dedzinošā sajūtā;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- klepus;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības traucējumi, ko var pavadīt ādas un acu dzelte vai tumšas krāsas urīns;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums);

- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čūlām uz lūpām, acīm un mutē; sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas izsitumi ar atslāņošanu vai lobīšanos; izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Hidrohlortiazīds

Pacienti, kuri lietoja hidrohlortiazīdu monoterapijā, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, tomēr blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkaloze);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimonīts un plaušu tūska);

- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, druzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rasitrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt Rasitrio tabletes oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasitrio satur

- Katra Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Rasitrio ārējais izskats un iepakojums

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā, izliektas formas ovālas tabletes ar slīpām malām un marķējumu “LIL” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56, 98 tabletes kalendāra blisteros.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) kalendāra blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 56x1 tableti perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tableti) perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6135 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas
3. Kā lietot Rasitrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasitrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasitrio

Rasitrio satur trīs aktīvas vielas, ko sauc par aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Šīs visas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- Aliskirēns ir viela, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinsvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kādam nolūkam Rasitrio lieto

Rasitrio lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole tiek panākta ar aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu, lietojot tos kā atsevišķas zāles vienlaicīgi. Šādi pacienti var gūt labumu, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas

Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu, amlodipīnu, citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Rasitrio lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība");
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija);
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja nātrijs līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk augsts
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās);
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasitrio un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasitrio lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasitrio lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls saturs dietu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze), tai skaitā Jums veikta nieru transplantācija vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasitrio Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs);
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE);
- ja Jūs slimojat ar alerģiju vai astmu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- jau Jums ir 65 gadi vai vairāk (skatīt zemāk apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” (vecāki par 65 gadiem));
- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, nemiers, sāpes muskuļos vai krampji, muskuļu nespēks, zems asinsspiediens, oligūrija, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Rasitrīo sastāvdaļa) iedarbību;
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi;
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Rasitrīo lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Rasitrīo nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Bērni un pusaudži

Rasitrīo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt palielināta jutība pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Rasitrīo ir Jums piemērots. Ja Jums ir 75 gadi vai vairāk, Jūsu ārsts var biežāk kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasitrīo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Rasitrīo un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
- itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tas ietver kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenalīns vai adrenalīns;
- zāles, kas var izraisīt “*torsades de pointes*” (neregulāra sirdsdarbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums);
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garstāvokļa uzlabošanai);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- dažus caurejas līdzekļus;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinols;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- zāles sirds ritma kontrolēšanai;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- steroīdus;
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- zāles artrīta ārstēšanai;
- zāles barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (piemēram, karbenoksolonu);
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskos līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);

- holestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, amfotericīnu vai penicilīnu G.

Rasitrio kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, ja Jūs ārstēšanas laikā kopā ar šīm zālēm lietojat alkoholu, Jums var rasties reibonis, it īpaši pieceļoties stāvus.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasitrio lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums Rasitrio vietā lietot citas zāles. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasitrio nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasitrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasitrio deva ir viena tablete dienā.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Rasitrio vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasitrio tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasitrio

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Saistībā ar Rasitrio lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis;
- zems asinsspiediens;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas sākumā attīstās sekojošas blakusparādības:

Uzsākot ārstēšanu ar Rasitrio, var rasties reibonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir jutīgāki pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu. Klīniskajos pētījumos pazemināts asinsspiediens biežāk attīstījās pacientiem, kuri lietoja Rasitrio, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja vienīgi aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda dubultās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 2).

Ir saņemti ziņojumi par šādām nopietnām blakusparādībām saistībā ar zālēm, kuru sastāvā ir tikai aliskirēns, amlodipīns vai hidrohlortiazīds.

Aliskirēns

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem). **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēna āda vai acis (aknu darbības traucējumu pazīmes).

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens;
- sirdsklauves;
- klepus;
- nieze, izsitumi (nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma).

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja tikai amlodipīnu, novēroja šādas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība;
- reibonis;
- galvassāpes (it sevišķi rīstiešanas sākumā);
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- potīšu pietūkums;
- pietūkums;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);
- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņa pagaidu apziņas zaudēšana;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzīnkstoša skaņa ausīs;

- zems asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- nieze, izsitumi;
- vispārēji izsitumi;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- alerģiska reakcija, ko pavada simptomi, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejūtīgums vai tirpšana, kas pāriet dedzinošā sajūtā;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- klepus;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības traucējumi, ko var pavadīt ādas un acu dzelte vai tumšas krāsas urīns;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums);

- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čūlām uz lūpām, acīm un mutē; sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas izsitumi ar atslāņošanu vai lobīšanos; izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Hidrohlortiazīds

Pacienti, kuri lietoja hidrohlortiazīdu monoterapijā, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, tomēr blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkalozē);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimonīts un plaušu tūska);

- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, druzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rasitrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt Rasitrio tabletes oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasitrio satur

- Katra Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Rasitrio ārējais izskats un iepakojums

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir gaiši oranži-brūnas, izliektas formas ovālas tabletes ar slīpām malām un marķējumu “OIO” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56, 98 tabletes kalendāra blisteros.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) kalendāra blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 56x1 tableti perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tableti) perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6135 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas
3. Kā lietot Rasitrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasitrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasitrio

Rasitrio satur trīs aktīvas vielas, ko sauc par aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Šīs visas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- Aliskirēns ir viela, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinsvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kādam nolūkam Rasitrio lieto

Rasitrio lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole tiek panākta ar aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu, lietojot tos kā atsevišķas zāles vienlaicīgi. Šādi pacienti var gūt labumu, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas

Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu, amlodipīnu, citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Rasitrio lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība");
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija);
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja nātrijs līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk augsts
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās);
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasitrio un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasitrio lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasitrio lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls saturs dietu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze), tai skaitā Jums veikta nieru transplantācija vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasitrio Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs);
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE);
- ja Jūs slimojat ar alergiju vai astmu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir 65 gadi vai vairāk (skatīt zemāk apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” (vecāki par 65 gadiem));
- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, nemiers, sāpes muskuļos vai krampji, muskuļu nespēks, zems asinsspiediens, oligūrija, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Rasitrīo sastāvdaļa) iedarbību;
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi;
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Rasitrīo lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Rasitrīo nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Bērni un pusaudži

Rasitrīo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt palielināta jutība pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Rasitrīo ir Jums piemērots. Ja Jums ir 75 gadi vai vairāk, Jūsu ārsts var biežāk kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasitrīo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Rasitrīo un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
- itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tas ietver kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošanas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenalīns vai adrenalīns;
- zāles, kas var izraisīt “*torsades de pointes*” (neregulāra sirdsdarbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums);
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garstāvokļa uzlabošanai);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- dažus caurejas līdzekļus;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinols;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- zāles sirds ritma kontrolēšanai;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- steroīdus;
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- zāles artrīta ārstēšanai;
- zāles barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (piemēram, karbenoksolonu);
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskos līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);

- holestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirds darbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, amfotericīnu vai penicilīnu G.

Rasitrio kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, ja Jūs ārstēšanas laikā kopā ar šīm zālēm lietojat alkoholu, Jums var rasties reibonis, it īpaši pieceļoties stāvus.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasitrio lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums Rasitrio vietā lietot citas zāles. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasitrio nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasitrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasitrio deva ir viena tablete dienā.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Rasitrio vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasitrio tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasitrio

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietu savu zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Saistībā ar Rasitrio lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis;
- zems asinsspiediens;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas sākumā attīstās sekojošas blakusparādības:

Uzsākot ārstēšanu ar Rasitrio, var rasties reibonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir jutīgāki pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu. Klīniskajos pētījumos pazemināts asinsspiediens biežāk attīstījās pacientiem, kuri lietoja Rasitrio, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja vienīgi aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda dubultās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 2).

Ir saņemti ziņojumi par šādām nopietnām blakusparādībām saistībā ar zālēm, kuru sastāvā ir tikai aliskirēns, amlodipīns vai hidrohlortiazīds.

Aliskirēns

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem). **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēta āda vai acis (aknu darbības traucējumu pazīmes).

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens;
- sirdsklauves;
- klepus;
- nieze, izsitumi (nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma).

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja tikai amlodipīnu, novēroja šādas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība;
- reibonis;
- galvassāpes (it sevišķi ārstēšanas sākumā);
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- potīšu pietūkums;
- pietūkums;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);
- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņa pagaidu apziņas zaudēšana;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzīnkstoša skaņa ausīs;

- zems asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- nieze, izsitumi;
- vispārēji izsitumi;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- alerģiska reakcija, ko pavada simptomi, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejūtīgums vai tirpšana, kas pāriet dedzinošā sajūtā;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- klepus;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības traucējumi, ko var pavadīt ādas un acu dzelte vai tumšas krāsas urīns;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums);

- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čūlām uz lūpām, acīm un mutē; sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas izsitumi ar atslāņošanu vai lobīšanos; izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Hidrohlortiazīds

Pacienti, kuri lietoja hidrohlortiazīdu monoterapijā, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, tomēr blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkalozē);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimonīts un plaušu tūska);

- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, drudzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rasitrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt Rasitrio tabletes oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasitrio satur

- Katra Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Rasitrio ārējais izskats un iepakojums

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, izliektas formas ovālas tabletes ar slīpām malām un marķējumu “UIU” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56, 98 tabletes kalendāra blisteros.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) kalendāra blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 56x1 tableti perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tableti) perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6135 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas
3. Kā lietot Rasitrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rasitrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rasitrio un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rasitrio

Rasitrio satur trīs aktīvas vielas, ko sauc par aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Šīs visas vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- Aliskirēns ir viela, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Amlodipīns pieder zāļu grupai, kas zināma kā kalcija kanālu blokatori, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu. Amlodipīns izraisa asinsvadu izplešanos un atslābināšanos, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Kādam nolūkam Rasitrio lieto

Rasitrio lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiediena kontrole tiek panākta ar aliskirenu, amlodipīnu un hidrohlortiazīdu, lietojot tos kā atsevišķas zāles vienlaicīgi. Šādi pacienti var gūt labumu, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

2. Kas jāzina pirms Rasitrio lietošanas

Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret aliskirēnu, amlodipīnu, citām dihidropiridīna atvasinājumiem saturošām zālēm (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioedēmas formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioedēma pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioedēma;
 - angioedēma bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Rasitrio lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība");
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija);
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja nātrijs līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems;
- ja kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk augsts
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās);
- ja lietojat kādu no šīm zālēm:
 - ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
 - itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir šoks, tai skaitā kardiogēns šoks;
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze);
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Rasitrio un pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rasitrio lietošanas konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir vemšana vai caureja vai ja lietojat diurētikas (zāles, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums jau kādreiz ir attīstījusies angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Rasitrio lietošanu un sazinieties ar savu ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība;
- ja ievērojat zema sāls saturs dietu;
- ja Jums pēdējo 24 stundu laikā ievērojami samazinājies izdalītā urīna daudzums un/vai ja Jums ir nieru darbības traucējumi (piemēram, nepieciešama dialīze), tai skaitā Jums veikta nieru transplantācija vai ir sašaurinātas vai bloķētas artērijas, kas piegādā asinis nierēm;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Rasitrio Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs);
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs;
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE);
- ja Jūs slimojat ar alerģiju vai astmu;
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- jau Jums ir 65 gadi vai vairāk (skatīt zemāk apakšpunktu „Gados vecāki pacienti” (vecāki par 65 gadiem));
- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, nemiers, sāpes muskuļos vai krampji, muskuļu nespēks, zems asinsspiediens, oligūrija, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Rasitrio sastāvdaļa) iedarbību;
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi;
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Rasitrio lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu;
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze (asinsvadu, kuri apasiņo vienu vai abas nieres, sašaurinājums);
- ja Jums ir smaga sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimība, kad sirds nespēj apasiņot ķermeni).

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Bērni un pusaudži

Rasitrio nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums var būt palielināta jutība pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Jūsu ārsts rūpīgi izvērtēs, vai Rasitrio ir Jums piemērots. Ja Jums ir 75 gadi vai vairāk, Jūsu ārsts var biežāk kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

Vairākumam pacientu, kuri ir vecāki par 65 gadiem, 300 mg aliskirēna deva nedod papildu ieguvumu samazinot asinsspiedienu, salīdzinot ar 150 mg devu.

Citas zāles un Rasitrio

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Rasitrio un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā);
- itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēts ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tas ietver kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošanas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenalīns vai adrenalīns;
- zāles, kas var izraisīt “torsades de pointes” (neregulāra sirdsdarbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas infekcijas ārstēšanai);
- amiodaronu (zāles patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- atorvastatīnu (zāles paaugstināta holesterīna ārstēšanai);
- furosemīdu vai torasemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums);
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- rifampicīnu (zāles infekciju novēršanai vai ārstēšanai);
- divšķautņu asinszāli (*hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts garstāvokļa uzlabošanai);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus) (īpaši lietotas pacientiem vecākiem par 65 gadiem);
- diltiazēmu (zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- dažus caurejas līdzekļus;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinols;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.
- vai
- „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- zāles sirds ritma kontrolēšanai;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- steroīdus;
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- zāles artrīta ārstēšanai;
- zāles barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (piemēram, karbenoksolonu);
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskos līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);

- holestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai).

Ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- furosemīdu vai torasemīdu (zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai, kā arī lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus (sirds mazspēja) vai tūsku (pietūkums));
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, amfotericīnu vai penicilīnu G.

Rasitrio kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Tā kā Rasitrio satur hidrohlortiazīdu, ja Jūs ārstēšanas laikā kopā ar šīm zālēm lietojat alkoholu, Jums var rasties reibonis, it īpaši pieceloties stāvus.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece (skatīt sadaļu „Nelietojiet Rasitrio šādos gadījumos”). Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet to lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Rasitrio lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās un ieteiks Jums Rasitrio vietā lietot citas zāles. Rasitrio nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties uzsākt barošanu ar krūti. Rasitrio nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Rasitrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem un nepārsniedziet ieteiktās devas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Rasitrio deva ir viena tablete dienā.

Lietošanas veids

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Jums jālieto šīs zāles vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Rasitrio vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Rasitrio tablešu, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Rasitrio

Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojas nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes reizē), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasitrio lietošanu.

Saistībā ar Rasitrio lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis;
- zems asinsspiediens;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas sākumā attīstās sekojošas blakusparādības:

Uzsākot ārstēšanu ar Rasitrio, var rasties reibonis un/vai viegls reibonis, kas saistīts ar pazeminātu asinsspiedienu. Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir jutīgāki pret nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu. Klīniskajos pētījumos pazemināts asinsspiediens biežāk attīstījās pacientiem, kuri lietoja Rasitrio, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja vienīgi aliskirēna/amlodipīna, aliskirēna/hidrohlortiazīda vai amlodipīna/hidrohlortiazīda dubultās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 2).

Ir saņemti ziņojumi par šādām nopietnām blakusparādībām saistībā ar zālēm, kuru sastāvā ir tikai aliskirēns, amlodipīns vai hidrohlortiazīds.

Aliskirēns

Dažas blakusparādības var būt būtiskas (biežums nav zināms):

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem). **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

- smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis.
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns vai dzeltēna āda vai acis (aknu darbības traucējumu pazīmes).

Iespējamās blakusparādības

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpes locītavās (artralģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioedēmu – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens;
- sirdsklauves;
- klepus;
- nieze, izsitumi (nātrene);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas);
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- angioedēma (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās;
- sarkana āda (eritēma).

Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja tikai amlodipīnu, novēroja šādas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība;
- reibonis;
- galvassāpes (it sevišķi ārstēšanas sākumā);
- karstuma viļņi;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- potīšu pietūkums;
- pietūkums;
- nogurums;
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- bezmiegs;
- garastāvokļa maiņas (tai skaitā trauksme);
- depresija;
- trīce;
- garšas sajūtas traucējumi;
- pēkšņa pagaidu apziņas zaudēšana;
- samazināta ādas jutība;
- tirpšana vai nejutīgums;
- redzes traucējumi (tai skaitā redzes dubultošanās);
- dzīnkstoša skaņa ausīs;

- zems asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- iesnas;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas;
- ierastās vēdera izejas maiņa (tai skaitā caureja un aizcietējums);
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- sārti ādas plankumi;
- ādas krāsas izmaiņas;
- pastiprināta svīšana;
- nieze, izsitumi;
- vispārēji izsitumi;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- urinēšanas traucējumi;
- urinēšana naktī;
- bieža urinēšana;
- impotence;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- sāpes krūtīs;
- vājums;
- sāpes;
- slikta pašsajūta;
- svara palielināšanās;
- svara samazināšanās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apjukums.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās;
- alerģiska reakcija, ko pavada simptomi, piemēram, izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- palielināts muskuļu stīvums un traucēta izstiepšanās;
- roku un kāju pirkstu nejutīgums vai tirpšana, kas pāriet dedzinošā sajūtā;
- sirdslēkme;
- neregulāra sirdsdarbība;
- asinsvadu iekaisums;
- klepus;
- spēcīgas sāpes vēdera augšējā daļā;
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- asiņojošas, jutīgas vai palielinātas smaganas;
- aknu iekaisums;
- aknu darbības traucējumi, ko var pavadīt ādas un acu dzelte vai tumšas krāsas urīns;
- aknu darbības testu pārmaiņas;
- angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums);
- ādas reakcijas ar ādas apsarkumu un lobīšanos, čūlām uz lūpām, acīm un mutē; sausa āda, izsitumi, niezoši izsitumi;

- ādas izsitumi ar atslāņošanu vai lobīšanu; izsitumi, sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis;
- tūska, galvenokārt, sejas vai rīkles tūska;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Hidrohlortiazīds

Pacientiem, kuri lietoja hidrohlortiazīdu monoterapijā, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, tomēr blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem:

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrijs līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, pieceloties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkaloze);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimonijs un plaušu tūska);
- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);

- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, drudzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Rasisrio lietošanu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rasisrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādīta mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt Rasisrio tabletes oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rasisrio satur

- Katra Rasisrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā), 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krosppovidons, povidons, magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Rasisrio ārējais izskats un iepakojums

- Rasisrio 300 mg/10 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, izliektas formas ovālas tabletes ar slīpām malām un marķējumu “VIV” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Rasisrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 14, 28, 56, 98 tabletes kalendāra blisteros.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98 tabletēm (2 iepakojumi pa 49 tabletēm) kalendāra blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes blisteros.

Rasitrio ir pieejams iepakojumos, kas satur 56x1 tableti perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Tas ir pieejams arī vairāku kastīšu iepakojumā pa 98x1 tableti (2 iepakojumi pa 49x1 tableti) perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

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 6135 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas