

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita bajda fil-vjola, konvessa f'forma ta' bajda bil-ġnub tasturati b'“YIY” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasitrio huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni għall-ura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li jkollhom pressjoni tad-demm ikkontrollata sew bl-ghoti flimkien ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża irakkomandata ta' Rasitrio huwa pillola waħda darba kuljum.

Pazjenti li qed jingħataw aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide permezz ta' pilloli separati mogħtija flimkien fl-istess b'naħa tal-ġurnata jistgħu jgħaddu għal pillola b'kombinazzjoni fissa ta' Rasitrio li fiha l-istess komponent tad-doża.

Id-doża fissa kkombinata għandha tintuża biss wara li jkun hemm effett stabbli fuq il-monokomponenti, mogħtija flimkien, wara li tkun żdiedet id-doża. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani li għandhom 65 sena jew aktar

Hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa minhabba pressjoni baxxa f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ikkurati b'Rasitrio. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Id-doża inizjali ta' aliskiren irakkomandata għal dan il-grupp ta' pazjenti hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti anzjani li għandhom 75 sena jew aktar

Hemm ftit informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar għandu jkun ristrett għal pazjenti li l-kontroll tal-pressjoni tad-demem tagħhom giet stabbilita permezz tal-kombinazzjoni hielsa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien mingħajr ma kien hemm beżgħat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari pressjoni baxxa. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demem (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) 89-60 ml/min/1.73 m² u 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Wiehed għandu joqghod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew lil pazjenti b'mard tal-fwied progressiv. Ma kenux stabbiliti rakkomandazzjonijiet dwar id-doži mogħtija ta' amlodipine lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasitrio fit-tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ ma' ftit ilma. Rasitrio għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, għal derivati oħrajn ta' dihydropyridine, jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Iponatremija, iperkalcemija, iperuriċemija sintomatika u ipokalemija refrattorja.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (quinidine, verapamil), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventriklu tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardjaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasitrio għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħalma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew puplesija.

Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi krizi ta' pressjoni għolja ma sietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliewi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat. Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pressjoni, tal-funzjoni renali u tal-elettroliti jekk għoti fl-istess waqt huwa meqjus assolutament meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 65 sena u aktar

Wiehed għandu joqghod attent b'mod partikulari meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, huma aktar suxxettibbli għal pressjoni baxxa minhabba reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati wara t-trattament b'Rasitrio (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 75 sena u aktar

Teżisti informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar. Huwa rakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Insuffiċjenzi tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal Rasitrio f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasitrio fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melh (eż. dawg li jkunu qed jirċievu dożi għolja ta' diuretici) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma aġenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melh għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasitrio, jew il-kura għandha tinbeda taħt superviżjoni medika stretta.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Rasitrio għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-diuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-diuretici thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerrenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Rasitrio għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju.

L-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw diuretici ngħagħgħla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Bil-maqlub, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomejanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomejanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-diuretici thiazide jistgħu jrażżnu qawmien għid ta' iponatrimija u alkolozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġici (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Rasitrio, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-diuretici thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba zbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tevidenzja iperparatajrojdizmu li jkun mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

M'hemmx evidenza li Rasitrio jista' jnaqqas jew jipprevjeni l-iponatremija minhabba diuretici. Id-defiċjenza tal-kloru tkun ġeneralment hafifa u normalment ma teħtieġx trattament.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Rasitrio jintuza f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Ma teżistix informazzjoni dwar pazjenti b'sensittività eċċessiva b'indeboliment gravi tal-kliewi (kreatinina fis-serum ta' $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u ta' $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) ta' $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment tal-kliewi (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat.

Bħal prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq l-RAAS, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasitrio jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jsehhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Rasitrio lil pazjenti li għad kemm kienhom operazzjoni ta' trapjant tal-kliewi, għalhekk wiehed għandu joqghod attent ma' dawn il pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment epatiku akut (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Għandu jkun hemm kawtela meta Rasitrio jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew b'mard progressiv tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma oghla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' gewx stabbiliti.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħalma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali meta jintuza amlodipine f'pazjenti li jbatu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew b'kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinici

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistghu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistghu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali matul it-terapija b'Rasitrio. L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio hu kontra-indikat f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikamija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistghu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuza biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Stenozi tal-arterja renali

M'hemmx taghrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madanakollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk issehh insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' prodotti mediċinali ohra li jistgħu jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati angjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' angjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu angjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' angjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew angjoedima, Rasitrio għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jerġghux ifiegħu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi b' mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wieħed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-ghajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Rasitrio, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu żieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġ fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasitrio

Analizi farmakokinetika fost popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni għolja ma wrixx xi tibdiliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni fi stat stabbli (AUC) u fis- C_{max} ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meta mqabbel mat-terapiji doppji korrispondenti.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassju ta' hydrochlorothiazide jiddgħajef bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassju jintilef. Madanakollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassju u ipokaliemja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum: Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat meta Rasitrio jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiaritmjaċi).

Mediċini anti-inflammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inkluż inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibilità ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Rasitrio flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

- *Imblokk doppju ta' RAAS*

Il-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs hija kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhijiex irrakkomandata f'pazjenti oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- *Inibituri potenti ta' glikoproteina P (P-gp)*

Studju dwar interazzjoni tal-mediċina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'individwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-grejpfrut

L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tieghu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jigr minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-anjoni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passagg gastrointestinali. Ghalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'ghandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio.

Kawtela mehtiega bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tnehhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Indutturi ohra ta' P-gp (St. John's Wort) jistghu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Ghalkemm din ma gietx investigata ghal aliskiren, huwa maghruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-tehid ta' varjeta ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistghu jzidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plazma. Ghalhekk inibituri ta' P-gp jistghu izidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plazma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f'zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plazma ta' aliskiren fil-prezenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkun tollerati sewwa fi provi klinici kkontrollati. Studji preklinici jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Ghalhekk ghandha ssir kawtela meta aliskiren jinghata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati ohrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti medicinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' agenti ohra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jzidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal ghal zidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tinghata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li ttejjeh il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-halq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren izda naqqas l-esponiment ghal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide moghti ġol-muskolu jew fil-vina ma giex investigat). Wara hafna doži ta' furosemide (60 mg/jum) moghti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insufficjenza tal-qalb, it-tnehhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide wahdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide wahdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poli-peptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poli-peptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-halq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2).

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.

- Meta aliskiren jingħata ma' metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) jew cimetidine ($\uparrow 19\%$) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemm b'żonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.

- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-isoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinducix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-isoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jaffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi oħra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deher l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polypeptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-grejpfrut).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ghoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhux rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollaps kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ghoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ghoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinteraġixxu ma' diuretiki thiazide:

Mhux rakkomandat

- *Lithium*

L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrakkomandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodju fis-serum huwa irrakkomandat waqt l-użu f'daqqa.

Tenhtieg kawtela waqt użu konkomitanti

- *Alkohol, barbiturati u narkotiċi*

L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effetti li jbaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatoetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

- *Amantadina*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

- *Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq)*

It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

- *Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika*

Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

- *Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta*

Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Zieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghotja flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

- *Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes*

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

- *Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum*

L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidiressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wieħed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

- *Imblukkaturi beta u dijazossidu*

L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

- *Raži ta' skambju anjoniku*

L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestimina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raža b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

- *Vitamina D u mluħa tal-kalċju*

L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

- *Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumix depolarizzanti*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi bħalma huma d-derivati ta' curare.

- *Sustanzi ċitotossiċi*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

- *Digoxine jew glikosidi digitali*

Ipokalimja jew ipomagneżimja kkawżati minn thiazide jinkuraġġixxu aritmiji tal-qalb ikkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

- *Metildopa*

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhiet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

- *Jodju bħala sustanza ta' kuntrast*

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretiki, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dożi għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rinfrazzjoni qabel l-ghoti.

- *Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħall-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-iriesli u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasitrio għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasitrio m'għadux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex johorgu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku f'firien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone kienet assoċjati ma' malfomazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bħal kull prodott mediċinali ieħor li jahdem direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone, aliskiren m'għadux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-firien ma wrew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaġġi 50 darba iktar mid-dożaġġ massimu rakkomandat għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumix suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn gol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eclampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Rasitrio m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasitrio huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasitrio kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux maghruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħira. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Rasitrio matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Rasitrio jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasitrio.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-firien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-firien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum u hydrochlorothiazide 4 mg/kg/day (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasitrio.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, mejt, uġigh ta' ras, gheja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Taħlita aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasitrio pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasitrio u l-profil ta' sigurtà maghruf tal-komponenti individwali aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'Rasitrio huma pressjoni baxxa u sturdament. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasitrio (aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Rasitrio.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi għal aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide huma kklassifikati taht it-titlu tal-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tagħrif fuq Rasitrio

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Edima periferali

Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-inċidenza ta' edima periferali għal Rasitrio waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 7.1% mqabbel mat-8.0% għal aliskiren/amlodipine, 4.1% għall-kombinazzjonijiet doppji b'amlodipine/hydrochlorothiazide u 2.0% għal aliskiren/hydrochlorothiazide.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni mhux mixtieqa relatata potenzjalment ma' pressjoni baxxa waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 4.0% għal Rasitrio kontra t-3.7% għall-kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-inċidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% bil-kombinazzjonijiet doppji.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jsehhu b'Rasitrio anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu reazzjoni anafilattika u angjoedima li kienu rrapportati waqt esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq u jistghu jsehhu rarament (anqas minn każ wiehed f'kull 1,000 pazjent). L-aktar reazzjoni avversa komuni hija dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, edima periferali
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Disturbi fil-fwied*, suffejra, epatite, insuffiċjenza tal-fwied**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs) li jinkludu s-sindrom ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjonijiet mukużi fil-halq, raxx, hakk, urtikarja
Rari	Angjoedima, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, zieda tal-kreatinina fid-demm

*Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-kliewi aktar qawwija.

**Inklużi każ wiehed ta' 'insuffiċjenza fulminanti tal-fwied' irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima sehhew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setghu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhotti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblukkaturi tal-RAAS (ACEIs jew I-ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, hakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jagħmlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrapportata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet: Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ġhoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew aċidu uriku.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tal-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti ohra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi ohra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika: Abbażi tal-ammont limitat ta' data ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bhal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, uġiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Disturbi tad-demem u tas-sistema ħafna	
Rari hafna	Lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet allergiċi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà), dipressjoni
Rari	Konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nghas, uġiħ ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
Mhux komuni	Roghda, disgewżja, sinkope, ipoestesija, parestesija
Rari hafna	Iper-tonja, newropatija periferali
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diploppja)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Palpitazzjonijiet
Rari hafna	Infart mijokardijaku, aritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikolu, u fibrillazzjoni tal-atriju)

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Rari hafna	Vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġ ta' nifs, rinite
Rari hafna	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Uġiġ addominali, nawsjja
Mhux komuni	Rimettar, dispepsja, tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza), ħalq xott
Rari hafna	Pankreatite, gastrite, iperplasja tal-ħniek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite, suffejra, żieda tal-enzimi tal-fwied (ħafna minnhom konsistenti ma' kolestażi)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni	Alopeċja, purpura, telf fil-kulur tal-ġilda, iperidrożi, ħakk, raxx, eksantema
Rari hafna	Angioedima, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, edima Quincke, fotosensittività
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Nefha fl-għekiesi
Mhux komuni	Artralġja, mijalġja, bughawwiġ fil-muskoli, uġiġ fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Disturb fl-għemil tal-awrina, għemil tal-awrina billejl, żieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima, għeja
Mhux komuni	Uġiġ fis-sider, astenja, uġiġ, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni	Żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal ħafna snin, spiss f'dożi oġhla minn dawg li jinsabu f'Rasitrio. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux maghruf	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna	Sensittività eċċessiva
------------	------------------------

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna	Ipokalinija
Komuni	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghbar
Rari hafna	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari	Sturdament, ugiġħ ta' ras, paresteżija
------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari	Indeboliment fil-vista
Mhux maghruf	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari	Arritemiji kardijaċi
------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
--------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari	Skumdità fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari	Kolestazi għol-fwied, suffeġra
------	--------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux maghruf	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux maghruf	Spazmi fil-muskoli
--------------	--------------------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux maghruf	Disfunzjoni fil-kliwi, indeboliment sever tal-kliwi
--------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni	Impotenza
--------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux maghruf	Astenja, deni
--------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasitrio tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' kombinazzjoni ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide li jgħaddu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jgħaddu l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuggerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrappurtata b'amlodipine.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalemja, ipoklorimja, iponatrimja) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemja tista' twassal għal spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji.

Kura

Jekk jidher sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasitrio, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għall-volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demmi kif kienu, diment li ma hemm ebda kontraindikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn ġol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-kalċju.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiegħet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijalisi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazienti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin; Kodiċi ATC C09XA54

Rasitrio jhallat flimkien tliet sustanzi attivi li jgħaddu l-pressjoni b'mekkanizmi li jikkomplimentaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazienti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri diretti ta' renin, amlodipine minn klassi ta' imblukkatur tal-kanal tal-kalċju u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi ta' thiazide. Meta mħallta flimkien, l-effetti konsolidali tal-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, tal-vasodilatazzjoni permezz tal-kanal tal-kalċju u l-eskrezzjoni tal-kloru tas-sodju jwasslu għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi f'livell oghla mill-kombinazzjonijiet doppji korrispondenti.

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

F'pazjenti bi pressjoni għolja, l-ghoti darba kuljum ta' Rasitrio wassal għal tnaqqis sinifikanti klinikament kemm tal-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika u li nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa bejn doża u oħra. L-akbar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm b'Rasitrio matul kull kombinazzjoni doppja deher kull siegħa inkluż fis-sigħat bikrin ta' filgħodu permezz tal-monitoraġġ ambulatorja fuq medda ta' 24 siegħa tal-pressjoni tad-demmm.

Rasitrio kien studjat waqt studju *double-blind*, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv fost 1,181 pazjent li minnhom 773 kienu kklassifikati bħala li għandhom pressjoni għolja b'mod moderat (msSBP 160-180 mmHg) u 408 bħala li għandhom pressjoni għolja gravi (msSBP >180 mmHg) fil-linja bażi. Ammont kbir ta' pazjenti kienu obeżi (49%) u aktar minn 14% mill-popolazzjoni shiha kellhom id-dijabete. Matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament *double-blind*, il-pazjenti ngħataw kombinazzjoni trippla ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12.5 mg (N=308), jew kombinazzjoni doppja ta' aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) u amlodipine/HCTZ 5/12.5 mg (N=295). Il-pazjenti kellhom żidiet sfurzati tad-dożi wara 4 ġimgħat matul 4 ġimgħat oħra ta' trattament *double-blind* b'aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg u amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

F'dan l-istudju, Rasitrio b'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis sinifikanti statistikament fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) mil-linja bażi ta' 37.9/20.6 mmHg mqabbel mal-31.4/18.0 mmHg b'kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28.0/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 30.8/17.0 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja minn moderata għal gravi. F'pazjenti bi pressjoni għolja gravi (SBP ≥180 mmHg), it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mil-linja bażi b'Rasitrio u b'kombinazzjonijiet doppji rispettivament kien ta' 49.5/22.5 mmHg mqabbel mat-38.1/17.6 mmHg b'kombinazzjoni b'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33.2/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 39.9/17.8 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). F'sottogrupp ta' 588 pazjent fejn il-pazjenti kellhom >65 sena ftit li xejn kienu rrappreżentati u daww li kellhom 75 sena kienu ftit li xejn irrappreżentati, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) pproduċiet tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm ta' 39.7/21.1 mmHg mil-linja bażi, meta mqabbel mal-31.3/18.74 mmHg għal aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25.5/12.5 mmHg għal aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 29.2/16.4 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (is-sottogrupp jikkonsisti f'pazjenti mingħajr qari devjanti, iddefinit bħala d-differenza bejn il-qari tal-pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) ta' ≥10 mmHg fil-linja bażi jew endpoint). L-effett ta' Rasitrio kien osservat minn kmieni sa mill-ewwel ġimgħa wara t-tnedija tat-terapija. L-effett fit-tbaxxija tal-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja minn moderata għal gravi kien indipendenti mill-età, is-sess, ir-razza, l-indiċi tal-massa tal-gisem u distubi assoċjati mal-piż żejjed (sindrome metabolika u dijabete).

Rasitrio kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-attività tar-renin fil-plażma (PRA) (-34%) mil-linja bażi filwaqt li l-kombinazzjoni doppja ta' amlodipine ma' hydrochlorothiazide ziedet il-PRA (+170%). L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhumieq magħrufa fil-preżent.

Waqt studju open label li dam bejn 28 u 54 ġimgħa, l-effikaċja tkejjlet bħala *endpoint* sekondarju u Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) ta' 37.3/21.8 mmHg fuq medda ta' bejn 28 u 54 ġimgħa ta' trattament. L-effikaċja ta' Rasitrio nżamm matul sena ta' trattament, mingħajr evidenza li ntilef l-effett.

Waqt studju ta' 36 ġimgħa randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bl-attiv fost pazjenti anzjani li għandhom il-pressjoni tad-demmm mhux ikkontrollata b'aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥140 mmHg), kien hemm tnaqqis iehor sinifikanti klinikament fil-pressjoni tad-demmm fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa f'pazjenti mogħtija Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg (minn tnaqqis fl-msSBP/msDBP ta' 15.0/8.6 mmHg fit-22 ġimgħa għal tnaqqis ta' 30.8/14.1 mmHg fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa).

Rasitrio ngħata lil aktar minn 1,155 pazjent waqt provi kliniċi kompluti, inkluż lil 182 pazjent għal sena jew aktar. It-trattament b'Rasitrio kien ittollerat tajjeb b'dożi ta' 300 mg/10 mg/25 mg b'incidenza totali ta' episodji mhux mixtieqa tixbah lil dik b'kombinazzjonijiet doppji korrispondenti, hlief għall-każ ta' pressjoni baxxa sintomatika. L-incidenza ta' kwalunkwe reazzjonijiet mhux mixtieqa marbuta potenzjalment ma' pressjoni għolja waqt studju qasir ikkontrollat kienet ta' 4.9% b'Rasitrio kontra t-3.7% b'kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-incidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% b'kombinazzjonijiet doppji.

L-incidenza ta' episodji mhux mixtieqa ma dehrinx li kellha rabta mas-sess, l-età (hlief fil-każ ta' pressjoni baxxa), l-indiċi tal-massa tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. L-episodji mhux mixtieqa kienu min-natura tagħhom ġeneralment hfief u li jgħaddu. Teżisti ftit hafna informazzjoni dwar is-sigurtà tal-medicina għal pazjenti li għandhom >75 sena jew pazjenti b'komorbiditajiet kardjovaskulari maġġuri. It-twaqqif tat-terapija minhabba episodju mhux mixtieq klinikament sehh fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'Rasitrio kontra 2.4% b'aliskiren/amlodipine, 0.7% b'aliskiren/hydrochlorothiazide u 2.7% b'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi l-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwaqt li prodotti medicinali oħrajn li jinibixxu l-RAAS (ACEI u mblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżat tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perjodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara ġimagħtejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti medicinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' dijuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il ġimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorothiazide, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu ttollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorothiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 pazjent ġerjatriku bi pressjoni għolja li għandu 65 sena jew aktar u pazjenti ġerjatriċi li għandhom 75 sena jew aktar (30%) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdewx tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effetti fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kkombinata b'prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għal-livelli tal-linja bażi fuq perjodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti *rebound* għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Fi studju ta' 36 ġimgħa li involva 820 pazjent b'disfunzjoni ventrikulari iskemika tax-xellug, ebda bidla fil-mudellar ventrikulari mill-ġdid kif ivvalutat mill-volum sistoliku ventrikulari tax-xellug tat-tmien ma giet mikxufa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo apparti kura ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt f'daqqa rissuxxata kienu simili fil-grupp ta' aliskiren u fil-grupp tal-placebo. Madanakollu, f'pazjenti li rċewew aliskiren, kien hemm rata ferm oghla ta' iperkalemija, pressjoni għolja u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Aliskiren kien evalwat għal-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.11 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 1.00, 1.23, 2-sided $p=0.05$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (37.9% kontra 30.2%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.0% kontra 12.1%), iperkalemija (38.9% kontra 28.8%), episodji b'raba ta' pressjoni baxxa (19.7% kontra 16.2%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.6%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhuwiex magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.4).

Elettrofiziologija tal-qalb

Ma gie rrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomizzat, *double-blind*, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Rasitrio jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' kalċju fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmm. Tagħrif esperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' kalċju barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmm kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq u ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti kemm pazjenti zghażaġħ kif ukoll daww anżjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-reżistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-filtrazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'medicini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-kalċju, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serħan u waqt l-eżerċizzju (jew onxi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine urew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblukkatur beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblukkatur beta lill-pazjenti li kellihom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vażospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkatur tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minħabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn haħifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jidher u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jidher kompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġghu jiġu assorbiti l-elettroliti. iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodju u kloru 'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassju fl-awrina u tnaqqis tal-potassju fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzja għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Rasitrio f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Wara li tinghata mill-ħafna pillola b'kombinazzjoni fissa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide, il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet intlaħqu fi żmien siegħa sagħtejn għal aliskiren, fi żmien 8 sigħat għal amlodipine u fi żmien sagħtejn u tliet sigħat għal hydrochlorothiazide. Ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide wara l-ghoti ta' pillola b'kombinazzjoni fissa jixbhu lil dawġ ta' meta jinghataw forum ta' dozi individwali.

Ir-rizultati minn studju dwar l-effett tal-ikel billi nġatat ikla b'livell għoli ta' xaham flimkien ma' pillola b'kombinazzjoni fissa ta' 300/10/25 mg wrew li l-ikel naqqas ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren meta nġatat pillola b'kombinazzjoni fissa fejn il-medda tal-effett tixxiebah mal-monoterapija b'aliskiren. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' amlodipine jew hydrochlorothiazide fil-pillola b'kombinazzjoni fissa.

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'76% u l-AUC_{0- τ} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jinghata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn dawġ li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jinghata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi mmetabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tinghata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità jista' jkun jidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mil-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja (età minn 6-17-il sena) li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala granijiet (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhuku dawk fl-adulti. Id-dejta disponibbli ma tatx hjiel li l-eta', il-piż tal-ġisem jew is-sess kellhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibbiltà ta' amlodipine mhijiex affettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine urew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jecirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8 ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel (T_{max} madwar sagħtejn).

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-halq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mil-livell li jkun hemm fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plazma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu ż-żgħir renali.

Linearità

Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Rasitrio huwa trattament għal kontra l-pressjoni għolja effettiv mogħti darba kuljum f'pazjenti adulti, huma x'inhma s-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etnicità.

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti b'gradi varji ta' insuffiċjenza renali. L-AUC u $s-C_{\max}$ relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madanakollu, ma kinux jikkorrelaw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- $C_{\max}$ ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Kif mistenni għal sustanza li hija mneħhija kważi esklussivament mill-kliwi, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide. Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plazma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC.

Indeboliment epatiku

Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif ghal sever. Ghalhekk, mhux mehtieg li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif ghal moderat.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insufficjenza tal-fwied għandhom tnehhija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti ġerjatriċi

Ma hemmx informazzjoni dwar l-espożizzjoni sistematika wara l-ghoti ta' Rasitrio f'pazjenti ġerjatriċi. Meta jingħata wahdu, l-AUC ta' aliskiren f'pazjenti ġerjatriċi (>65 sena) huwa 50% oghla minn dak f'pazjenti żgħażaġh. Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. It-tnehhija ta' amlodipine għandha t-tendenza tonqos li jwassal għal żidiet fil-*half-life* tal-AUC u l-eliminazzjoni f'pazjenti ġerjatriċi. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela partikulari meta jingħata Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u kawtela estrema f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom. M'hemmx informazzjoni speċifika dwar l-effett ta' hydrochlorothiazide f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetiċi ta' Rasitrio ma ġewx investigati. Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tnehhija tipika wara għoti minn-foq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/sieġha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/sieġha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine

Studji mhux kliniċi dwar it-tossikoloġità ta' Rasitrio wahdu ma sarux minhabba li dawn l-istudji saru għall-komponenti individwali.

Il-profilu tat-tossiċità tal-kombinazzjoni b'aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine kienu kkaratterizzati sew waqt studji ta' qabel l-użu kliniku. Iż-żewġ kombinazzjonijiet kienu ġeneralment ittollerati sew minn firien. Ir-riżultati miksuba waqt studji dwar it-tossiċità orali mifruxa fuq medda ta' bejn ġimagħtejn u 13-il ġimġha kienu konsistenti ma' dawk dwar il-komponenti individwali.

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien irreġistrat f'firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba bbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġeniċità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutageniku fl-istudji dwar il-mutageniċità *in vitro* u *in vivo*. L-istudji kienu jinkludu studji *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* f'firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġenicità b'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux affettwati fil-firien b'dożi sa 250 mg/kg/jum. Id-dożi fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-oghla doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn dożi ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Amlodipine

Dejta dwar is-sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, zieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilat għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-nomru ta' spermatids maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità. L-oghla doża għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rrakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġenicità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Hydrochlorothiazide

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu *in vitro* studji ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġenicità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Hydrochlorothiazide ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-ġrieden u l-firien fiż-żewġ sessi waqt studji li fihom iż-żewġ speċi kienu esposti, permezz tad-dieta tagħhom, għal dożi sa 100 u 4 mg/kg/jum rispettivament, qabel ma tghammru u waqt it-tqala. Dawn id-dożi ta' hydrochlorothiazide fil-ġrieden u l-firien jirrappreżentaw 19 u 1.5 drabi, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin fuq baži ta' mg/m². (Il-kalkoli jassumu doża orali ta' 25 mg/kuljum u pazjent ta' 60 kg.)

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura > 1 fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doza waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doza waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 pillola
Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/001-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TA' TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita roża ċar, konvessa f'forma ta' bajda bil-ġnub tasturati, b'"LH" imnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasitrio huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni għall-ura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li jkollhom pressjoni tad-demmi ikkontrollata sew bl-ghoti flimkien ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża irakkomandata ta' Rasitrio huwa pillola waħda darba kuljum.

Pazjenti li qed jingħataw aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide permezz ta' pilloli separati mogħtija flimkien fl-istess b'għal-ġurnata jistgħu jgħaddu għal pillola b'kombinazzjoni fissa ta' Rasitrio li fiha l-istess komponent tad-doži.

Id-doża fissa kkombinata għandha tintuża biss wara li jkun hemm effett stabbli fuq il-monokomponenti, mogħtija flimkien, wara li tkun żdiedet id-doża. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani li għandhom 65 sena jew aktar

Hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa minhabba pressjoni baxxa f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ikkurati b'Rasitrio. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Id-doża inizjali ta' aliskiren irakkomandata għal dan il-grupp ta' pazjenti hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti anzjani li għandhom 75 sena jew aktar

Hemm ftit informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar għandu jkun ristrett għal pazjenti li l-kontroll tal-pressjoni tad-demm tagħhom giet stabbilita permezz tal-kombinazzjoni hielsa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien mingħajr ma kien hemm beżgħat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari pressjoni baxxa. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) 89-60 ml/min/1.73 m² u 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Wiehed għandu joqghod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew lil pazjenti b'mard tal-fwied progressiv. Ma kenux stabbiliti rakkomandazzjonijiet dwar id-doži mogħtija ta' amlodipine lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasitrio fit-tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shali ma' ftit ilma. Rasitrio għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, għal derivati oħrajn ta' dihydropyridine, jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriġa.
- Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Iponatremija, iperkalcemija, iperuriċemija sintomatika u ipokalemija refrattorja.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (quinidine, verapamil), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventriklu tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasitrio għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħalma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew puplesija.

Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi krizi ta' pressjoni għolja ma sietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat. Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pressjoni, tal-funzjoni renali u tal-elettroliti jekk għoti fl-istess waqt huwa meqjus assolutament meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 65 sena u aktar

Wiehed għandu joqghod attent b'mod partikulari meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, huma aktar suxxettibbli għal pressjoni baxxa minhabba reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati wara t-trattament b'Rasitrio (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 75 sena u aktar

Teżisti informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar. Huwa rakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Insuffiċjenzi tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal Rasitrio f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasitrio fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melh (eż. dawh li jkunu qed jirċievu dozi għolja ta' diuretici) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma aġenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melh għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasitrio, jew il-kura għandha tinbeda taht superviżjoni medika stretta.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Rasitrio għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalmija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-diuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalmija jew iżidu ipokalmija eżistenti minn qabel. Id-diuretici thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahhah tal-potassju, ngħidu ahna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalmija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Rasitrio għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju.

L-ipokalmija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide. Ir-riskju ta' ipokalmija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw diurezi ngħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Bil-maqlub, židiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawu bl-użu konkomiċanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala necessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomiċanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-diuretici thiazide jistgħu jrażżnu qawmien għdid ta' iponatrimija u alkoloži ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġici (dardir, dizzorientazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Rasitrio, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-diuretici thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba zbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġħla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tevidenzja iperparatajrodiżmu li jkun mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

M'hemmx evidenza li Rasitrio jista' jnaqqas jew jipprevjeni l-iponatremija minhabba diuretici. Id-defiċjenza tal-kloru tkun generalment hafifa u normalment ma tehtieġx trattament.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Rasitrio jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Ma teżistix informazzjoni dwar pazjenti b'sensittività eċċessiva b'indeboliment gravi tal-kliewi (kreatinina fis-serum ta' $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u ta' $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) ta' $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment tal-kliewi (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat.

Bħal prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq l-RAAS, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasitrio jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jsehhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Rasitrio lil pazjenti li għad kemm kienhom operazzjoni ta' trapjant tal-kliewi, għalhekk wiehed għandu joqghod attent ma' dawn il pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment epatiku akut (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Għandu jkun hemm kawtela meta Rasitrio jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew b'mard progressiv tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma oghla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' gewx stabbiliti.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħalma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali meta jintuża amlodipine f'pazjenti li jbatu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew b'kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinici

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistghu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistghu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali matul it-terapija b'Rasitrio. L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio hu kontra-indikat f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikamija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistghu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Stenozi tal-arterja renali

M'hemmx taghrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa wahda. Madanakollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk issehh insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' prodotti mediċinali ohra li jistgħu jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati angjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBS (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' angjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu angjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' angjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew angjoedima, Rasitrio għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jerġghux ifiegħu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi b' mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wieħed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estrematajiet, tal-ghajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuha.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Rasitrio, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġ fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasitrio

Analizi farmakokinetika fost popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni għolja ma wrixx xi tibdiliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni fi stat stabbli (AUC) u fis- C_{max} ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meta mqabbel mat-terapiji doppji korrispondenti.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassju ta' hydrochlorothiazide jiddgħajef bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassju jintilef. Madanakollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassju u ipokaliemja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum: Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat meta Rasitrio jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiaritmjaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inkluż inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Rasitrio flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

- *Imblokk doppju ta' RAAS*

Il-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs hija kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhijiex irrakkomandata f'pazjenti oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- *Inibituri potenti ta' glikoproteina P (P-gp)*

Studju dwar interazzjoni tal-mediċina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'individwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-grejpfrut

L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-anjoni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio.

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tnehhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Indutturi oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-tehid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu tollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-halq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti għol-muskolu jew fil-vina ma għie investigat). Wara hafna doži ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tnehhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poliipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poliipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-halq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2).

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.

- Meta aliskiren jingħata ma' metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) jew cimetidine ($\uparrow 19\%$) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.

- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-isoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinducix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-isoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jaffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi oħra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deher l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polypeptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-grejpfrut).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti l-koncentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ghoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhux rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollaps kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ghoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ghoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinteraġixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Mhux rakkomandat

- *Lithium*

L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliwi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrakkomandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodju fis-serum huwa irrakkomandat waqt l-użu f'daqqa.

Tenhtieg kawtela waqt użu konkomitanti

- *Alkohol, barbiturati u narkotiċi*

L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effetti li jibaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatoetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

- *Amantadina*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

- *Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq)*

It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

- *Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika*

Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

- *Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta*

Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Zieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghotja flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

- *Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes*

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

- *Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum*

L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidiressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wieħed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

- *Imblukkaturi beta u dijazossidu*

L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

- *Raži ta' skambju anjoniku*

L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestimina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raža b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

- *Vitamina D u mluħa tal-kalċju*

L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

- *Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumix depolarizzanti*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi bħalma huma d-derivati ta' curare.

- *Sustanzi ċitotossiċi*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

- *Digoxine jew glikosidi digitali*

Ipokalimja jew ipomagneżimja kkawżati minn thiazide jinkuraġġixxu aritmiji tal-qalb ikkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

- *Metildopa*

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhiet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

- *Jodju bħala sustanza ta' kuntrast*

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretiki, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dożi għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rinfrazzjati qabel l-ghoti.

- *Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħall-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irsjel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasitrio għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasitrio m'għadux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex jgħorġu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku f'firien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone kienet assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bħal kull prodott mediċinali ieħor li jahdem direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone, aliskiren m'għadux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikati waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-firien ma wrew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożi ta' 50 darba iktar mid-dożi ta' massimu rakkomandat għall-bniedem (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorri riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumix suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn għol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Rasitrio m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasitrio huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasitrio kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux maghruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħira. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Rasitrio matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Rasitrio jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasitrio.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-firien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-firien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum u hydrochlorothiazide 4 mg/kg/day (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasitrio.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, mejt, uġigh ta' ras, gheja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Taħlita aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasitrio pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasitrio u l-profil ta' sigurtà maghruf tal-komponenti individwali aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'Rasitrio huma pressjoni baxxa u sturdament. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasitrio (aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Rasitrio.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi għal aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide huma kklassifikati taht it-titlu tal-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tagħrif fuq Rasitrio

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima periferali

Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-inċidenza ta' edima periferali għal Rasitrio waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 7.1% mqabbel mat-8.0% għal aliskiren/amlodipine, 4.1% għall-kombinazzjonijiet doppji b'amlodipine/hydrochlorothiazide u 2.0% għal aliskiren/hydrochlorothiazide.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni mhux mixtieqa relatata potenzjalment ma' pressjoni baxxa waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 4.0% għal Rasitrio kontra t-3.7% għall-kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-inċidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% bil-kombinazzjonijiet doppji.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jsehhu b'Rasitrio anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu reazzjoni anafilattika u angjoedima li kienu rrapportati waqt esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq u jistghu jsehhu rarament (anqas minn każ wiehed f'kull 1,000 pazjent). L-aktar reazzjoni avversa komuni hija dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, edima periferali
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Disturbi fil-fwied*, suffejra, epatite, insuffiċjenza tal-fwied**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs) li jinkludu s-sindrom ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjonijiet mukużi fil-halq, raxx, hakk, urtikarja
Rari	Angjoedima, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, zieda tal-kreatinina fid-demm

*Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-kliewi aktar qawwija.

**Inklużi każ wiehed ta' 'insuffiċjenza fulminanti tal-fwied' irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima sehhew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setghu jittqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhota ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblukkaturi tal-RAAS (ACEIs jew I-ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, hakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jagħmlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja ġiet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh b'hala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet: Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ġhoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew aċidu uriku.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tal-RAAS, bhal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti ohra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat b'hala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi ohra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika: Abbażi tal-ammont limitat ta' data ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bhal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, uġigh ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Disturbi tad-demem u tas-sistema ħmfatika	
Rari hafna	Lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet allergiċi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà), dipressjoni
Rari	Konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nghas, uġigh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
Mhux komuni	Roghda, disgewżja, sinkope, ipoestesija, parestesija
Rari hafna	Iper-tonja, newropatija periferali
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diploppja)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Palpitazzjonijiet
Rari hafna	Infart mijokardijaku, arritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikolu, u fibrillazzjoni tal-atriju)

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Rari hafna	Vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġh ta' nifs, rinite
Rari hafna	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Ugħi addominali, nawsjja
Mhux komuni	Rimettar, dispepsja, tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza), haq xott
Rari hafna	Pankreatite, gastrite, iperplasja tal-ħniek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite, suffejra, zieda tal-enzimi tal-fwied (hafna minnhom konsistenti ma' kolestażi)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni	Alopeċja, purpura, telf fil-kulur tal-ġilda, iperidrozi, ħakk, raxx, eksantema
Rari hafna	Angioedima, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, edima Quincke, fotosensittività
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Nefha fl-għekiesi
Mhux komuni	Artralġja, mijalġja, bughawwiġ fil-muskoli, ugħi fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Disturb fl-għemil tal-awrina, għemil tal-awrina billejl, zieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima, għeja
Mhux komuni	Ugħi fis-sider, astenja, ugħi, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni	Zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapportati.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dożi oġġla minn dawg li jinsabu f'Rasitrio. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux maghruf	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna	Sensittività eċċessiva
------------	------------------------

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna	Ipokalinija
Komuni	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghbar
Rari hafna	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari	Sturdament, ugiġh ta' ras, paresteżija
------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari	Indeboliment fil-vista
Mhux maghruf	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari	Arritemiji kardijaċi
------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
--------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari	Skumdità fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari	Kolestazi għol-fwied, suffeġra
------	--------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' fuq il-ġilda

Komuni	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux maghruf	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux maghruf	Spazmi fil-muskoli
--------------	--------------------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux maghruf	Disfunzjoni fil-kliwi, indeboliment sever tal-kliwi
--------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni	Impotenza
--------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux maghruf	Astenja, deni
--------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasitrio tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' kombinazzjoni ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrappurtata b'amlodipine.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għal spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji.

Kura

Jekk jidhru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasitrio, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għall-volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demm kif kienu, diment li ma hemm ebda kontraindikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn ġol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-kalċju.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiegħet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijalisi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazienti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin; Kodiċi ATC C09XA54

Rasitrio jhallat flimkien tliet sustanzi attivi li jbaxxu l-pressjoni b'mekkanizmi li jikkumplementaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazienti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri diretti ta' renin, amlodipine minn klassi ta' imblukkatur tal-kanal tal-kalċju u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi ta' thiazide. Meta mħallta flimkien, l-effetti konsolidali tal-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, tal-vasodilatazzjoni permezz tal-kanal tal-kalċju u l-eskrezzjoni tal-kloru tas-sodju jwasslu għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demm f'livell oghla mill-kombinazzjonijiet doppji korrispondenti.

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

F'pazjenti bi pressjoni għolja, l-ghoti darba kuljum ta' Rasitrio wassal għal tnaqqis sinifikanti klinikament kemm tal-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika u li nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa bejn doża u oħra. L-akbar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm b'Rasitrio matul kull kombinazzjoni doppja deher kull siegħa inkluż fis-sigħat bikrin ta' filgħodu permezz tal-monitoraġġ ambulatorja fuq medda ta' 24 siegħa tal-pressjoni tad-demmm.

Rasitrio kien studjat waqt studju *double-blind*, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv fost 1,181 pazjent li minnhom 773 kienu kklassifikati bħala li għandhom pressjoni għolja b'mod moderat (msSBP 160-180 mmHg) u 408 bħala li għandhom pressjoni għolja gravi (msSBP >180 mmHg) fil-linja bażi. Ammont kbir ta' pazjenti kienu obeżi (49%) u aktar minn 14% mill-popolazzjoni shiha kellhom id-dijabete. Matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament *double-blind*, il-pazjenti ngħataw kombinazzjoni trippla ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12.5 mg (N=308), jew kombinazzjoni doppja ta' aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) u amlodipine/HCTZ 5/12.5 mg (N=295). Il-pazjenti kellhom żidiet sfurzati tad-dożi wara 4 ġimgħat matul 4 ġimgħat oħra ta' trattament *double-blind* b'aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg u amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

F'dan l-istudju, Rasitrio b'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis sinifikanti statistikament fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) mil-linja bażi ta' 37.9/20.6 mmHg mqabbel mal-31.4/18.0 mmHg b'kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28.0/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 30.8/17.0 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja minn moderata għal gravi. F'pazjenti bi pressjoni għolja gravi (SBP ≥180 mmHg), it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mil-linja bażi b'Rasitrio u b'kombinazzjonijiet doppji rispettivament kien ta' 49.5/22.5 mmHg mqabbel mat-38.1/17.6 mmHg b'kombinazzjoni b'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33.2/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 39.9/17.8 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). F'sottogrupp ta' 588 pazjent fejn il-pazjenti kellhom >65 sena ftit li xejn kienu rrappreżentati u daww li kellhom 75 sena kienu ftit li xejn irrappreżentati, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) pproduċiet tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm ta' 39.7/21.1 mmHg mil-linja bażi, meta mqabbel mal-31.3/18.74 mmHg għal aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25.5/12.5 mmHg għal aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 29.2/16.4 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (is-sottogrupp jikkonsisti f'pazjenti mingħajr qari devjanti, iddefinit bħala d-differenza bejn il-qari tal-pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) ta' ≥10 mmHg fil-linja bażi jew endpoint). L-effett ta' Rasitrio kien osservat minn kmieni sa mill-ewwel ġimgħa wara t-tnedija tat-terapija. L-effett fit-tbaxxija tal-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja minn moderata għal gravi kien indipendenti mill-età, is-sess, ir-razza, l-indiċi tal-massa tal-gisem u distubi assoċjati mal-piż żejjed (sindrome metabolika u dijabete).

Rasitrio kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-attività tar-renin fil-plażma (PRA) (-34%) mil-linja bażi filwaqt li l-kombinazzjoni doppja ta' amlodipine ma' hydrochlorothiazide ziedet il-PRA (+170%). L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhumieq magħrufa fil-preżent.

Waqt studju open label li dam bejn 28 u 54 ġimgħa, l-effikaċja tkejjlet bħala *endpoint* sekondarju u Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) ta' 37.3/21.8 mmHg fuq medda ta' bejn 28 u 54 ġimgħa ta' trattament. L-effikaċja ta' Rasitrio nżamm matul sena ta' trattament, mingħajr evidenza li ntilef l-effett.

Waqt studju ta' 36 ġimgħa randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bl-attiv fost pazjenti anzjani li għandhom il-pressjoni tad-demmm mhux ikkontrollata b'aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥140 mmHg), kien hemm tnaqqis iehor sinifikanti klinikament fil-pressjoni tad-demmm fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa f'pazjenti mogħtija Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg (minn tnaqqis fl-msSBP/msDBP ta' 15.0/8.6 mmHg fit-22 ġimgħa għal tnaqqis ta' 30.8/14.1 mmHg fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa).

Rasitrio ngħata lil aktar minn 1,155 pazjent waqt provi kliniċi kompluti, inkluż lil 182 pazjent għal sena jew aktar. It-trattament b'Rasitrio kien ittollerat tajjeb b'dożi ta' 300 mg/10 mg/25 mg b'incidenza totali ta' episodji mhux mixtieqa tixbah lil dik b'kombinazzjonijiet doppji korrispondenti, hlief għall-każ ta' pressjoni baxxa sintomatika. L-incidenza ta' kwalunkwe reazzjonijiet mhux mixtieqa marbuta potenzjalment ma' pressjoni għolja waqt studju qasir ikkontrollat kienet ta' 4.9% b'Rasitrio kontra t-3.7% b'kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-incidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% b'kombinazzjonijiet doppji.

L-incidenza ta' episodji mhux mixtieqa ma dehrith li kellha rabta mas-sess, l-età (hlief fil-każ ta' pressjoni baxxa), l-indiċi tal-massa tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. L-episodji mhux mixtieqa kienu min-natura tagħhom generalment hfief u li jgħaddu. Tezisti ftit hafna informazzjoni dwar is-sigurtà tal-medicina għal pazjenti li għandhom >75 sena jew pazjenti b'komorbiditajiet kardjovaskulari maġġuri. It-twaqqif tat-terapija minhabba episodju mhux mixtieq klinikament sehh fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'Rasitrio kontra 2.4% b'aliskiren/amlodipine, 0.7% b'aliskiren/hydrochlorothiazide u 2.7% b'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi l-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwaqt li prodotti medicinali oħrajn li jinibixxu l-RAAS (ACEI u mblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens u attivitajiet ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżat tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perjodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaqqi l-pressjoni deher wara gimgħtejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti medicinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' dijuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il gimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorothiazide, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu ttollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorothiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħżula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmi kienu sinifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 pazjent ġerjatriku bi pressjoni għolja li għandu 65 sena jew aktar u pazjenti ġerjatriċi li għandhom 75 sena jew aktar (30%) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdewx tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmi meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effetti fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kkombinata b'prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għal-livelli tal-linja bażi fuq perjodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti *rebound* għall-pressjoni tad-demmi jew PRA.

Fi studju ta' 36 ġimgħa li involva 820 pazjent b'disfunzjoni ventrikulari iskemika tax-xellug, ebda bidla fil-mudellar ventrikulari mill-ġdid kif ivvalutat mill-volum sistoliku ventrikulari tax-xellug tat-tmiem ma giet mikxufa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo apparti kura ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt f'daqqa rissuxxata kienu simili fil-grupp ta' aliskiren u fil-grupp tal-placebo. Madanakollu, f'pazjenti li rċevew aliskiren, kien hemm rata ferm oghla ta' iperkalemija, pressjoni għolja u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Aliskiren kien evalwat għal-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.11 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 1.00, 1.23, 2-sided $p=0.05$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (37.9% kontra 30.2%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.0% kontra 12.1%), iperkalemija (38.9% kontra 28.8%), episodji b'raba ta' pressjoni baxxa (19.7% kontra 16.2%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.6%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhumiex magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.4).

Elettrofizijologija tal-qalb

Ma gie rrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomizzat, *double-blind*, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Rasitrio jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' kalċju fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmm. Tagħrif esperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumiex dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' kalċju barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jinghataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmm kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq u ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti kemm pazjenti zghażaġh kif ukoll daww anżjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-reżistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, minghajr ma tinbidel il-filtrazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'medicini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-kalċju, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew onxi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine urew b'mod ġenerali zieda għira fl-indiċi kardijaku minghajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblukkatur beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblukkatur beta lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vażospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkatur tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaham fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jidher u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jidher kompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġghu jiġu assorbiti l-elettroliti. iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodju u kloru 'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassju fl-awrina u tnaqqis tal-potassju fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzja għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Rasitrio f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Wara li tinghata mill-ħafna pillola b'kombinazzjoni fissa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide, il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet intlaħqu fi żmien siegħa sagħtejn għal aliskiren, fi żmien 8 sigħat għal amlodipine u fi żmien sagħtejn u tliet sigħat għal hydrochlorothiazide. Ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide wara l-ghoti ta' pillola b'kombinazzjoni fissa jixbhu lil dawk ta' meta jinghataw forum ta' dozi individwali.

Ir-rizultati minn studju dwar l-effett tal-ikel billi nġatat ikla b'livell għoli ta' xaham flimkien ma' pillola b'kombinazzjoni fissa ta' 300/10/25 mg wrew li l-ikel naqqas ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren meta nġatat pillola b'kombinazzjoni fissa fejn il-medda tal-effett tixxiebah mal-monoterapija b'aliskiren. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' amlodipine jew hydrochlorothiazide fil-pillola b'kombinazzjoni fissa.

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'76% u l-AUC_{0- τ} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jinghata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn dawk li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jinghata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi mmetabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tinghata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità jista' jkun jidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mil-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja (età minn 6-17-il sena) li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala granijiet (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhuku dawk fl-adulti. Id-dejta disponibbli ma tatx hjiel li l-eta', il-piż tal-ġisem jew is-sess kellhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibbiltà ta' amlodipine mhijiex affettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine urew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jicirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8 ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel (T_{max} madwar sagħtejn).

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-halq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mil-livell li jkun hemm fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plazma b'medja tal-half-life ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu ż-żgħir renali.

Linearità

Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Rasitrio huwa trattament għal kontra l-pressjoni għolja effettiv mogħti darba kuljum f'pazjenti adulti, huma x'inhma s-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etnicità.

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti b'gradi varji ta' insuffiċjenza renali. L-AUC u $s-C_{\max}$ relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madanakollu, ma kinux jikkorrelaw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- $C_{\max}$ ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Kif mistenni għal sustanza li hija mneħhija kważi esklussivament mill-kliwi, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide. Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plazma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC.

Indeboliment epatiku

Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif ghal sever. Ghalhekk, mhux mehtieg li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif ghal moderat.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insufficjenza tal-fwied għandhom tnehhija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti ġerjatriċi

Ma hemmx informazzjoni dwar l-espożizzjoni sistematika wara l-ghoti ta' Rasitrio f'pazjenti ġerjatriċi. Meta jinghata wahdu, l-AUC ta' aliskiren f'pazjenti ġerjatriċi (>65 sena) huwa 50% oghla minn dak f'pazjenti żgħażaġh. Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. It-tnehhija ta' amlodipine għandha t-tendenza tonqos li jwassal ghal żidiet fil-*half-life* tal-AUC u l-eliminazzjoni f'pazjenti ġerjatriċi. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela partikulari meta jinghata Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u kawtela estrema f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Taghrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom. M'hemmx informazzjoni speċifika dwar l-effett ta' hydrochlorothiazide f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetiċi ta' Rasitrio ma ġewx investigati. Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg moghti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tnehhija tipika wara għoti minn-haq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/siegha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/siegha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine

Studji mhux kliniċi dwar it-tossikoloġità ta' Rasitrio wahdu ma sarux minhabba li dawn l-istudji saru għall-komponenti individwali.

Il-profilu tat-tossicità tal-kombinazzjoni b'aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine kienu kkaratterizzati sew waqt studji ta' qabel l-użu kliniku. Iż-żewġ kombinazzjonijiet kienu ġeneralment ittollerati sew minn firien. Ir-riżultati miksuba waqt studji dwar it-tossicità orali mifruxa fuq medda ta' bejn ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk dwar il-komponenti individwali.

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien irreġistrat f'firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba bbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutageniku fl-istudji dwar il-mutageniċità *in vitro* u *in vivo*. L-istudji kienu jinkludu studji *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* f'firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġenicità b'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux affettwati fil-firien b'dożi sa 250 mg/kg/jum. Id-dożi fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn dożi ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Amlodipine

Dejta dwar is-sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilat għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-nomru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità. L-ogħla doża għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rrakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġenicità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Hydrochlorothiazide

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu *in vitro* studji ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġenicità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Hydrochlorothiazide ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-ġrieden u l-firien fiż-żewġ sessi waqt studji li fihom iż-żewġ speċi kienu esposti, permezz tad-dieta tagħhom, għal dożi sa 100 u 4 mg/kg/jum rispettivament, qabel ma tghammru u waqt it-tqala. Dawn id-dożi ta' hydrochlorothiazide fil-ġrieden u l-firien jirrappreżentaw 19 u 1.5 drabi, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin fuq baži ta' mg/m². (Il-kalkoli jassumu doża orali ta' 25 mg/kuljum u pazjent ta' 60 kg.)

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura > 1 fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doza waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doza waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 pillola
Pakketti b’hafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b’49)

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/013-024

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Novembru 2011
Data tal-aħhar tigdid:

10. DATA TA’ REVIZJONI TAL-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita kannella fl-orangjo mifti, konvessa f'forma ta' bajda bil-għun tasturati, b'"OIO" mnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasitrio huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni għall-lura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li jkollhom pressjoni tad-demmi ikkontrollata sew bl-ghoti flimkien ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża irakkomandata ta' Rasitrio huwa pillola waħda darba kuljum.

Pazjenti li qed jingħataw aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide permezz ta' pilloli separati mogħtija flimkien fl-istess bħal-għurnata jistgħu jgħaddu għal pillola b'kombinazzjoni fissa ta' Rasitrio li fiha l-istess komponent tad-doži.

Id-doża fissa kkombinata għandha tintuża biss wara li jkun hemm effett stabbli fuq il-monokomponenti, mogħtija flimkien, wara li tkun żdiedet id-doża. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani li għandhom 65 sena jew aktar

Hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa minhabba pressjoni baxxa f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ikkurati b'Rasitrio. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Id-doża inizjali ta' aliskiren irakkomandata għal dan il-grupp ta' pazjenti hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-bieċ l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti anzjani li għandhom 75 sena jew aktar

Hemm ftit informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar għandu jkun ristrett għal pazjenti li l-kontroll tal-pressjoni tad-demm tagħhom giet stabbilita permezz tal-kombinazzjoni hielsa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien mingħajr ma kien hemm beżgħat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari pressjoni baxxa. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) 89-60 ml/min/1.73 m² u 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew lil pazjenti b'mard tal-fwied progressiv. Ma kenux stabbiliti rakkomandazzjonijiet dwar id-doži mogħtija ta' amlodipine lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasitrio fit-tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ ma' ftit ilma. Rasitrio għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, għal derivati oħrajn ta' dihydropyridine, jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Iponatremija, iperkalcemija, iperuriċemija sintomatika u ipokalemija refrattorja.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (quinidine, verapamil), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventriklu tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardjaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasitrio għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħalma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew puplesija.

Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrappurtati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi krizi ta' pressjoni għolja ma sietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat. Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pressjoni, tal-funzjoni renali u tal-elettroliti jekk għoti fl-istess waqt huwa meqjus assolutament meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 65 sena u aktar

Wiehed għandu joqghod attent b'mod partikulari meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, huma aktar suxxettibbli għal pressjoni baxxa minhabba reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati wara t-trattament b'Rasitrio (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 75 sena u aktar

Teżisti informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Insuffiċjenzi tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal Rasitrio f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasitrio fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melh (eż. dawh li jkunu qed jirċievu dożi għolja ta' dijuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma aġenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melh għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasitrio, jew il-kura għandha tinbeda taħt superviżjoni medika stretta.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Rasitrio għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahhah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerrenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Rasitrio għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju.

L-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi ngħagħgħla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Bil-maqlub, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomejanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomejanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għid ta' iponatrimija u alkolozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Rasitrio, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba zbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tevidenzja iperparatajrojdizmu li jkun mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

M'hemmx evidenza li Rasitrio jista' jnaqqas jew jipprevjeni l-iponatremija minhabba dijuretiċi. Id-defiċjenza tal-kloru tkun ġeneralment hafifa u normalment ma teħtieġx trattament.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Rasitrio jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Ma teżistix informazzjoni dwar pazjenti b'sensittività eċċessiva b'indeboliment gravi tal-kliewi (kreatinina fis-serum ta' $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u ta' $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) ta' $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment tal-kliewi (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat.

Bħal prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq l-RAAS, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasitrio jinghata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jsehhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Rasitrio lil pazjenti li għad kemm kienhom operazzjoni ta' trapjant tal-kliewi, għalhekk wiehed għandu joqghod attent ma' dawn il pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment epatiku akut (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Għandu jkun hemm kawtela meta Rasitrio jinghata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew b'mard progressiv tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma oghla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' gewx stabbiliti.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħalma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali meta jintuża amlodipine f'pazjenti li jbatu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew b'kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinici

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistghu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistghu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali matul it-terapija b'Rasitrio. L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio hu kontra-indikat f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikamija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistghu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Stenozi tal-arterja renali

M'hemmx taghrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madanakollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk issehh insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati angjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' angjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu angjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' angjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew angjoedima, Rasitrio għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jerġgħux ifiegħu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi b' mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wieħed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremajiet, tal-ghajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuha.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Rasitrio, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu żieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew ugiġh fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pressjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasitrio

Analizi farmakokinetika fost popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni għolja ma wrixx xi tibdiliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni fi stat stabbli (AUC) u fis- C_{max} ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meta mqabbel mat-terapiji doppji korrispondenti.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassju ta' hydrochlorothiazide jiddgħajef bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassju jintilef. Madanakollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassju u ipokaliemja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum: Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat meta Rasitrio jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiaritmjaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inkluż inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibilità ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Rasitrio flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

- *Imblokk doppju ta' RAAS*

Il-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs hija kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhijiex irrakkomandata f'pazjenti oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- *Inibituri potenti ta' glikoproteina P (P-gp)*

Studju dwar interazzjoni tal-mediċina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'individwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-grejpfrut

L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tieghu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jigr minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-anjoni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passagg gastrointestinali. Ghalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'ghandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio.

Kawtela mehtiega bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tnehhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Indutturi ohra ta' P-gp (St. John's Wort) jistghu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Ghalkemm din ma gietx investigata ghal aliskiren, huwa maghruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-tehid ta' varjeta ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistghu jzidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plazma. Ghalhekk inibituri ta' P-gp jistghu izidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plazma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f'zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plazma ta' aliskiren fil-prezenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkun tollerati sewwa fi provi klinici kkontrollati. Studji preklinici jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Ghalhekk ghandha ssir kawtela meta aliskiren jinghata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati ohrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti medicinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' agenti ohra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jzidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal ghal zidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tinghata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-halq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren izda naqqas l-esponiment ghal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide moghti ġol-muskolu jew fil-vina ma giex investigat). Wara hafna doži ta' furosemide (60 mg/jum) moghti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insufficjenza tal-qalb, it-tnehhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide wahdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide wahdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poli-peptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poli-peptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-halq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2).

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.

- Meta aliskiren jingħata ma' metformin (↓28%), amlodipine (↑29%) jew cimetidine (↑19%) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.

- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-isoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinduċi CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-isoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jaffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-għotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi oħra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deher l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annimali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polypeptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-grejpfrut).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ghoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhux rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollaps kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ghoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ghoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinteraġixxu ma' diuretiki thiazide:

Mhux rakkomandat

- *Lithium*

L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliwi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrakkomandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodju fis-serum huwa irrakkomandat waqt l-użu f'daqqa.

Tenhtieg kawtela waqt użu konkomitanti

- *Alkohol, barbiturati u narkotiċi*

L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effetti li jibaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

- *Amantadina*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

- *Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq)*

It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

- *Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika*

Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

- *Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta*

Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Zieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghotja flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

- *Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes*

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

- *Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum*

L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidiressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wieħed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

- *Imblukkaturi beta u dijazossidu*

L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

- *Raži ta' skambju anjoniku*

L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raža b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

- *Vitamina D u mluħa tal-kalċju*

L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

- *Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumix depolarizzanti*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi bħalma huma d-derivati ta' curare.

- *Sustanzi ċitotossiċi*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

- *Digoxine jew glikosidi digitali*

Ipokalimja jew ipomagneżimja kkawżati minn thiazide jinkuraġġixxu aritmiji tal-qalb ikkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

- *Metildopa*

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhiet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

- *Jodju bħala sustanza ta' kuntrast*

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dożi għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rinfrazzjoni qabel l-ghoti.

- *Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħall-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-iries u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasitrio għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasitrio m'għadux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex jgħorġu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku f'firien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone kienet assoċjati ma' malfomazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bħal kull prodott mediċinali ieħor li jahdem direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone, aliskiren m'għadux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-firien ma wrew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaġġi 50 darba iktar mid-dożaġġ massimu rakkomandat għall-bniedem (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumix suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn gol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Rasitrio m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasitrio huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasitrio kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux maghruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħira. Thiazide b'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Rasitrio matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Rasitrio jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasitrio.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-firien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-firien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum u hydrochlorothiazide 4 mg/kg/day (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasitrio.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, mejt, uġigh ta' ras, gheja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Taħlita aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasitrio pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasitrio u l-profil ta' sigurtà maghruf tal-komponenti individwali aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'Rasitrio huma pressjoni baxxa u sturdament. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasitrio (aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsejtnu b'Rasitrio.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi għal aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide huma kklassifikati taht it-titlu tal-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tagħrif fuq Rasitrio

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Edima periferali

Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-inċidenza ta' edima periferali għal Rasitrio waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 7.1% mqabbel mat-8.0% għal aliskiren/amlodipine, 4.1% għall-kombinazzjonijiet doppji b'amlodipine/hydrochlorothiazide u 2.0% għal aliskiren/hydrochlorothiazide.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni mhux mixtieqa relatata potenzjalment ma' pressjoni baxxa waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 4.0% għal Rasitrio kontra t-3.7% għall-kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-inċidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% bil-kombinazzjonijiet doppji.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jsehhu b'Rasitrio anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu reazzjoni anafilattika u angjoedima li kienu rrapportati waqt esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq u jistghu jsehhu rarament (anqas minn każ wiehed f'kull 1,000 pazjent). L-aktar reazzjoni avversa komuni hija dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, edima periferali
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Disturbi fil-fwied*, suffejra, epatite, insuffiċjenza tal-fwied**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs) li jinkludu s-sindrom ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjonijiet mukużi fil-halq, raxx, hakk, urtikarja
Rari	Angjoedima, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, zieda tal-kreatinina fid-demm

*Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-kliewi aktar qawwija.

**Inklużi każ wiehed ta' 'insuffiċjenza fulminanti tal-fwied' irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima sehhew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setghu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhotti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblukkaturi tal-RAAS (ACEIs jew I-ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, hakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jagħmlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja ġiet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet: Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ġhoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew aċidu uriku.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tal-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti ohra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi ohra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika: Abbażi tal-ammont limitat ta' data ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bħal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, uġiġh ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Disturbi tad-demem u tas-sistema ħmfatika	
Rari hafna	Lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet allergiċi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà), dipressjoni
Rari	Konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nghas, uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
Mhux komuni	Roghda, disgewżja, sinkope, ipoestesija, parestesija
Rari hafna	Iper-tonja, newropatija periferali
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diploppja)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Palpitazzjonijiet
Rari hafna	Infart mijokardijaku, arritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikolu, u fibrillazzjoni tal-atriju)

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Rari hafna	Vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġh ta' nifs, rinite
Rari hafna	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Ugħi addominali, nawsjja
Mhux komuni	Rimettar, dispepsja, tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza), ħalq xott
Rari hafna	Pankreatite, gastrite, iperplasja tal-ħniek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite, suffejra, zieda tal-enzimi tal-fwied (ħafna minnhom konsistenti ma' kolestaži)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni	Alopeċja, purpura, telf fil-kulur tal-ġilda, iperidrozi, ħakk, raxx, eksantema
Rari hafna	Angioedima, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, edima Quincke, fotosensittività
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Nefha fl-għekiesi
Mhux komuni	Artralġja, mijalġja, bughawwiġ fil-muskoli, ugħi fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Disturb fl-għemil tal-awrina, għemil tal-awrina billejl, zieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima, għeja
Mhux komuni	Ugħi fis-sider, astenja, ugħi, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni	Zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal ħafna snin, spiss f'dożi oġhla minn dawg li jinsabu f'Rasitrio. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux maghruf	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna	Sensittività eċċessiva
------------	------------------------

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna	Ipokalinija
Komuni	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghbar
Rari hafna	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari	Sturdament, ugiġħ ta' ras, paresteżija
------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari	Indeboliment fil-vista
Mhux maghruf	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari	Arritemiji kardijaċi
------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
--------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari	Skumdità fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari	Kolestazi għol-fwied, suffeġra
------	--------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux maghruf	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux maghruf	Spazmi fil-muskoli
--------------	--------------------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux maghruf	Disfunzjoni fil-kliwi, indeboliment sever tal-kliwi
--------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni	Impotenza
--------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux maghruf	Astenja, deni
--------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasitrio tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' kombinazzjoni ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide li jgħaddu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jgħaddu l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrappurtata b'amlodipine.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalemja, ipoklorimja, iponatrimja) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemja tista' twassal għal spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji.

Kura

Jekk jidhru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasitrio, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għall-volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demmi kif kienu, diment li ma hemm ebda kontraindikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn ġol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-kalċju.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiegħet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijalisi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazienti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin; Kodiċi ATC C09XA54

Rasitrio jhallat flimkien tliet sustanzi attivi li jgħaddu l-pressjoni b'mekkanizmi li jikkomplimentaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazienti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri diretti ta' renin, amlodipine minn klassi ta' imblukkatur tal-kanal tal-kalċju u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi ta' thiazide. Meta mħallta flimkien, l-effetti konsolidali tal-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, tal-vasodilatazzjoni permezz tal-kanal tal-kalċju u l-eskrezzjoni tal-kloru tas-sodju jwasslu għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi f'livell oghla mill-kombinazzjonijiet doppji korrispondenti.

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

F'pazjenti bi pressjoni għolja, l-għoti darba kuljum ta' Rasitrio wassal għal tnaqqis sinifikanti klinikament kemm tal-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika u li nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa bejn doża u oħra. L-akbar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm b'Rasitrio matul kull kombinazzjoni doppja deher kull siegħa inkluż fis-sigħat bikrin ta' filgħodu permezz tal-monitoraġġ ambulatorja fuq medda ta' 24 siegħa tal-pressjoni tad-demmm.

Rasitrio kien studjat waqt studju *double-blind*, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv fost 1,181 pazjent li minnhom 773 kienu kklassifikati bħala li għandhom pressjoni għolja b'mod moderat (msSBP 160-180 mmHg) u 408 bħala li għandhom pressjoni għolja gravi (msSBP >180 mmHg) fil-linja bażi. Ammont kbir ta' pazjenti kienu obeżi (49%) u aktar minn 14% mill-popolazzjoni shiha kellhom id-dijabete. Matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament *double-blind*, il-pazjenti ngħataw kombinazzjoni trippla ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12.5 mg (N=308), jew kombinazzjoni doppja ta' aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) u amlodipine/HCTZ 5/12.5 mg (N=295). Il-pazjenti kellhom żidiet sfurzati tad-dożi wara 4 ġimgħat matul 4 ġimgħat oħra ta' trattament *double-blind* b'aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg u amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

F'dan l-istudju, Rasitrio b'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis sinifikanti statistikament fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) mil-linja bażi ta' 37.9/20.6 mmHg mqabbel mal-31.4/18.0 mmHg b'kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28.0/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 30.8/17.0 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja minn moderata għal gravi. F'pazjenti bi pressjoni għolja gravi (SBP ≥180 mmHg), it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mil-linja bażi b'Rasitrio u b'kombinazzjonijiet doppji rispettivament kien ta' 49.5/22.5 mmHg mqabbel mat-38.1/17.6 mmHg b'kombinazzjoni b'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33.2/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 39.9/17.8 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). F'sottogrupp ta' 588 pazjent fejn il-pazjenti kellhom >65 sena ftit li xejn kienu rrappreżentati u daww li kellhom 75 sena kien ftit li xejn irrappreżentati, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) pproduċiet tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm ta' 39.7/21.1 mmHg mil-linja bażi, meta mqabbel mal-31.3/18.74 mmHg għal aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25.5/12.5 mmHg għal aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 29.2/16.4 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (is-sottogrupp jikkonsisti f'pazjenti mingħajr qari devjanti, iddefinit bħala d-differenza bejn il-qari tal-pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) ta' ≥10 mmHg fil-linja bażi jew endpoint). L-effett ta' Rasitrio kien osservat minn kmieni sa mill-ewwel ġimgħa wara t-tnedija tat-terapija. L-effett fit-tbaxxija tal-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja minn moderata għal gravi kien indipendenti mill-età, is-sess, ir-razza, l-indiċi tal-massa tal-gisem u distubi assoċjati mal-piż żejjed (sindrome metabolika u dijabete).

Rasitrio kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-attività tar-renin fil-plażma (PRA) (-34%) mil-linja bażi filwaqt li l-kombinazzjoni doppja ta' amlodipine ma' hydrochlorothiazide ziedet il-PRA (+170%). L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhumieq magħrufa fil-preżent.

Waqt studju open label li dam bejn 28 u 54 ġimgħa, l-effikaċja tkejjlet bħala *endpoint* sekondarju u Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) ta' 37.3/21.8 mmHg fuq medda ta' bejn 28 u 54 ġimgħa ta' trattament. L-effikaċja ta' Rasitrio nżammet matul sena ta' trattament, mingħajr evidenza li ntilef l-effett.

Waqt studju ta' 36 ġimgħa randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bl-attiv fost pazjenti anzjani li għandhom il-pressjoni tad-demmm mhux ikkontrollata b'aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥140 mmHg), kien hemm tnaqqis iehor sinifikanti klinikament fil-pressjoni tad-demmm fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa f'pazjenti mogħtija Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg (minn tnaqqis fl-msSBP/msDBP ta' 15.0/8.6 mmHg fit-22 ġimgħa għal tnaqqis ta' 30.8/14.1 mmHg fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa).

Rasitrio ngħata lil aktar minn 1,155 pazjent waqt provi kliniċi kompluti, inkluż lil 182 pazjent għal sena jew aktar. It-trattament b'Rasitrio kien ittollerat tajjeb b'dożi ta' 300 mg/10 mg/25 mg b'incidenza totali ta' episodji mhux mixtieqa tixbah lil dik b'kombinazzjonijiet doppji korrispondenti, hlief għall-każ ta' pressjoni baxxa sintomatika. L-incidenza ta' kwalunkwe reazzjonijiet mhux mixtieqa marbuta potenzjalment ma' pressjoni għolja waqt studju qasir ikkontrollat kienet ta' 4.9% b'Rasitrio kontra t-3.7% b'kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-incidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% b'kombinazzjonijiet doppji.

L-incidenza ta' episodji mhux mixtieqa ma dehrinx li kellha rabta mas-sess, l-età (hlief fil-każ ta' pressjoni baxxa), l-indiċi tal-massa tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. L-episodji mhux mixtieqa kienu min-natura tagħhom generalment hfief u li jgħaddu. Tezisti ftit hafna informazzjoni dwar is-sigurtà tal-medicina għal pazjenti li għandhom >75 sena jew pazjenti b'komorbiditajiet kardjovaskulari maġġuri. It-twaqqif tat-terapija minhabba episodju mhux mixtieq klinikament sehh fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'Rasitrio kontra 2.4% b'aliskiren/amlodipine, 0.7% b'aliskiren/hydrochlorothiazide u 2.7% b'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi l-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwaqt li prodotti medicinali oħrajn li jinibixxu l-RAAS (ACEI u mblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżat tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perjodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara għimigħtejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti medicinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' dijuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il għimigħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorothiazide, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu ttollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorothiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 pazjent ġerjatriku bi pressjoni għolja li għandu 65 sena jew aktar u pazjenti ġerjatriċi li għandhom 75 sena jew aktar (30%) l-għoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdewx tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effetti fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kkombinata b'prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għal-livelli tal-linja bażi fuq perjodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti *rebound* għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Fi studju ta' 36 ġimgħa li involva 820 pazjent b'disfunzjoni ventrikulari iskemika tax-xellug, ebda bidla fil-mudellar ventrikulari mill-ġdid kif ivvalutat mill-volum sistoliku ventrikulari tax-xellug tat-tmien ma giet mikxufa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo apparti kura ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt f'daqqa rissuxxata kienu simili fil-grupp ta' aliskiren u fil-grupp tal-placebo. Madanakollu, f'pazjenti li rċevew aliskiren, kien hemm rata ferm oghla ta' iperkalemija, pressjoni għolja u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Aliskiren kien evalwat għal-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.11 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 1.00, 1.23, 2-sided $p=0.05$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (37.9% kontra 30.2%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.0% kontra 12.1%), iperkalemija (38.9% kontra 28.8%), episodji b'raba ta' pressjoni baxxa (19.7% kontra 16.2%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.6%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhumiex magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.4).

Elettrofizioloġija tal-qalb

Ma gie rrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomizzat, *double-blind*, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Rasitrio jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' kalċju fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmm. Tagħrif esperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumiex dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' kalċju barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jinghataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmm kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq u ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti kemm pazjenti zghażaġh kif ukoll daww anżjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-reżistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, minghajr ma tinbidel il-filtrazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'medicini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-kalċju, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew onxi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine urew b'mod ġenerali zieda għira fl-indiċi kardijaku minghajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblukkatur beta fil-bnedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblukkatur beta lill-pazjenti li kellihom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vażospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkatur tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaham fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali iehor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku iehor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jidher u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jidher kompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġghu jiġu assorbiti l-elettroliti. iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodju u kloru 'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassju fl-awrina u tnaqqis tal-potassju fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzja għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Rasitrio f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Wara li tinghata mill-hall pillola b'kombinazzjoni fissa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide, il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet intlaħqu fi żmien siegħa sagħtejn għal aliskiren, fi żmien 8 sigħat għal amlodipine u fi żmien sagħtejn u tliet sigħat għal hydrochlorothiazide. Ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide wara l-ghoti ta' pillola b'kombinazzjoni fissa jixbhu lil dawk ta' meta jinghataw forum ta' dozi individwali.

Ir-rizultati minn studju dwar l-effett tal-ikel billi nġatat ikla b'livell għoli ta' xaham flimkien ma' pillola b'kombinazzjoni fissa ta' 300/10/25 mg wrew li l-ikel naqqas ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren meta nġatat pillola b'kombinazzjoni fissa fejn il-medda tal-effett tixxiebah mal-monoterapija b'aliskiren. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' amlodipine jew hydrochlorothiazide fil-pillola b'kombinazzjoni fissa.

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'76% u l-AUC_{0- τ} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jinghata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma madwar darbtejn oghla minn dawk li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jinghata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi mmetabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tinghata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità jista' jkun jidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mil-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja (età minn 6-17-il sena) li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala granijiet (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhuku dawk fl-adulti. Id-dejta disponibbli ma tatx hjiel li l-eta', il-piż tal-ġisem jew is-sess kellhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibbiltà ta' amlodipine mhijiex affettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine urew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jecirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'*half life* ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8 ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel (T_{max} madwar sagħtejn).

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-halq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mil-livell li jkun hemm fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plazma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu ż-żgħir renali.

Linearità

Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Rasitrio huwa trattament għal kontra l-pressjoni għolja effettiv mogħti darba kuljum għal pazjenti adulti, huma x'inhma s-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etnicità.

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti b'gradi varji ta' insuffiċjenza renali. L-AUC u s-C_{max} relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madanakollu, ma kinux jikkorrelaw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis-C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Kif mistenni għal sustanza li hija mneħhija kważi esklussivament mill-kliwi, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide. Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plazma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC.

Indeboliment epatiku

Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif ghal sever. Ghalhekk, mhux mehtieg li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif ghal moderat.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insufficjenza tal-fwied għandhom tnehhija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti ġerjatriċi

Ma hemmx informazzjoni dwar l-espożizzjoni sistematika wara l-ghoti ta' Rasitrio f'pazjenti ġerjatriċi. Meta jinghata wahdu, l-AUC ta' aliskiren f'pazjenti ġerjatriċi (>65 sena) huwa 50% oghla minn dak f'pazjenti żgħażaġh. Il-hin biex jintlahqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. It-tnehhija ta' amlodipine għandha t-tendenza tonqos li jwassal ghal żidiet fil-*half-life* tal-AUC u l-eliminazzjoni f'pazjenti ġerjatriċi. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela partikulari meta jinghata Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u kawtela estrema f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Taghrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom. M'hemmx informazzjoni speċifika dwar l-effett ta' hydrochlorothiazide f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetiċi ta' Rasitrio ma ġewx investigati. Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tnehhija tipika wara għoti minn-haq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/siegha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/siegha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine

Studji mhux kliniċi dwar it-tossikoloġità ta' Rasitrio wahdu ma sarux minhabba li dawn l-istudji saru għall-komponenti individwali.

Il-profilu tat-tossicità tal-kombinazzjoni b'aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine kienu kkaratterizzati sew waqt studji ta' qabel l-użu kliniku. Iż-żewġ kombinazzjonijiet kienu ġeneralment ittollerati sew minn firien. Ir-riżultati miksuba waqt studji dwar it-tossicità orali mifruxa fuq medda ta' bejn ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk dwar il-komponenti individwali.

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien irregiſtrat f'firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba bbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutageniku fl-istudji dwar il-mutageniċità *in vitro* u *in vivo*. L-istudji kienu jinkludu studji *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* f'firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġeniċità b'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux affettwati fil-firien b'dożi sa 250 mg/kg/jum. Id-dożi fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-oghla doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn dożi ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Amlodipine

Dejta dwar is-sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem fuq il-bażi ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq bażi ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilat għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq bażi ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-nomru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinogenezi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-oghla doża għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rrakkomandata ta' 10 mg fuq bażi ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Hydrochlorothiazide

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu *in vitro* studji ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Hydrochlorothiazide ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-ġrieden u l-firien fiż-żewġ sessi waqt studji li fihom iż-żewġ speċi kienu esposti, permezz tad-dieta tagħhom, għal dożi sa 100 u 4 mg/kg/jum rispettivament, qabel ma tghammru u waqt it-tqala. Dawn id-dożi ta' hydrochlorothiazide fil-ġrieden u l-firien jirrappreżentaw 19 u 1.5 drabi, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin fuq bażi ta' mg/m². (Il-kalkoli jassumu doża orali ta' 25 mg/kuljum u pazjent ta' 60 kg.)

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji kalendarju PA/Alu/PVC - Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 pillola
Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/025-036

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TA' TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 10 mg amlodipine (b'hala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita hamra ċar, konvessa f'forma ta' bajda bil-ġnub tasturati, b'“NVR” mnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasitrio huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni għall-ura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li jkollhom pressjoni tad-demm ikkontrollata sew bl-ghoti flimkien ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża irakkomandata ta' Rasitrio huwa pillola waħda darba kuljum.

Pazjenti li qed jingħataw aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide permezz ta' pilloli separati mogħtija flimkien fl-istess b'forma tal-ġurnata jistgħu jgħaddu għal pillola b'kombinazzjoni fissa ta' Rasitrio li fiha l-istess komponent tad-doża.

Id-doża fissa kkombinata għandha tintuża biss wara li jkun hemm effett stabbli fuq il-monokomponenti, mogħtija flimkien, wara li tkun żdiedet id-doża. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani li għandhom 65 sena jew aktar

Hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa minhabba pressjoni baxxa f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ikkurati b'Rasitrio. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Id-doża inizjali ta' aliskiren irakkomandata għal dan il-grupp ta' pazjenti hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-bieċ l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti anzjani li għandhom 75 sena jew aktar

Hemm ftit informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar għandu jkun ristrett għal pazjenti li l-kontroll tal-pressjoni tad-demem tagħhom giet stabbilita permezz tal-kombinazzjoni hielsa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien mingħajr ma kien hemm beżgħat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari pressjoni baxxa. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demem (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) 89-60 ml/min/1.73 m² u 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Wiehed għandu joqghod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew lil pazjenti b'mard tal-fwied progressiv. Ma kenux stabbiliti rakkomandazzjonijiet dwar id-doži mogħtija ta' amlodipine lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasitrio fit-tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shah ma' ftit ilma. Rasitrio għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-ahjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, għal derivati oħrajn ta' dihydropyridine, jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriya.
- Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Iponatremija, iperkalcemija, iperuricemija sintomatika u ipokalemija refrattorja.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (quinidine, verapamil), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventriklu tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasitrio għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħalma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew puplesija.

Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrappurtati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi krizi ta' pressjoni għolja ma sietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliewi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat. Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pressjoni, tal-funzjoni renali u tal-elettroliti jekk għoti fl-istess waqt huwa meqjus assolutament meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 65 sena u aktar

Wiehed għandu joqghod attent b'mod partikulari meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, huma aktar suxxettibbli għal pressjoni baxxa minhabba reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati wara t-trattament b'Rasitrio (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 75 sena u aktar

Teżisti informazzjoni limitata haġna dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Insuffiċjenzi tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal Rasitrio f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasitrio fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melh (eż. dawh li jkunu qed jirċievu dożi għolja ta' dijuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma aġenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melh għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasitrio, jew il-kura għandha tinbeda taħt superviżjoni medika stretta.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Rasitrio għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerrenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Rasitrio għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabbiltà korretta fil-bilanċ tal-potassju.

L-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi ngħagħgħla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Bil-maqlub, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomejanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomejanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għid ta' iponatrimija u alkolozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Rasitrio, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcemija qawwija tista' tevidenzja iperparatajrojdizmu li jkun mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

M'hemmx evidenza li Rasitrio jista' jnaqqas jew jipprevjeni l-iponatremija minhabba dijuretiċi. Id-defiċjenza tal-kloru tkun ġeneralment hafifa u normalment ma teħtieġx trattament.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Rasitrio jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Ma teżistix informazzjoni dwar pazjenti b'sensittività eċċessiva b'indeboliment gravi tal-kliewi (kreatinina fis-serum ta' $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u ta' $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) ta' $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment tal-kliewi (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat.

Bħal prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq l-RAAS, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasitrio jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jsehhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Rasitrio lil pazjenti li għad kemm kienhom operazzjoni ta' trapjant tal-kliewi, għalhekk wiehed għandu joqghod attent ma' dawn il pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment epatiku akut (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Għandu jkun hemm kawtela meta Rasitrio jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew b'mard progressiv tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma oghla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' gewx stabbiliti.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħalma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali meta jintuża amlodipine f'pazjenti li jbatu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew b'kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinici

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistghu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistghu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali matul it-terapija b'Rasitrio. L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio hu kontra-indikat f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikamija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistghu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidiżmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Stenozi tal-arterja renali

M'hemmx taghrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa wahda. Madanakollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk issehh insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' prodotti mediċinali ohra li jistgħu jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati angjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' angjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu angjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' angjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew angjoedima, Rasitrio għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jerġgħux ifiegħu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi b' mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wieħed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremajiet, tal-ghajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuha.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Rasitrio, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġ fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasitrio

Analizi farmakokinetika fost popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni għolja ma wrixx xi tibdiliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni fi stat stabbli (AUC) u fis- C_{max} ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meta mqabbel mat-terapiji doppji korrispondenti.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassju ta' hydrochlorothiazide jiddgħajf bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassju jintilef. Madanakollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassju u ipokaliemja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum: Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat meta Rasitrio jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiaritmjaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inkluż inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibilità ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Rasitrio flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

- *Imblokk doppju ta' RAAS*

Il-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs hija kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhijiex irrakkomandata f'pazjenti oħrajn (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- *Inibituri potenti ta' glikoproteina P (P-gp)*

Studju dwar interazzjoni tal-mediċina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'individwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-grejpfrut

L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-anjoni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio.

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tnehhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Indutturi oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-tehid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu tollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikata f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti ġol-muskolu jew fil-vina ma ġiex investigat). Wara hafna dozi ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tnehhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poliipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poliipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-halq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2).

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.

- Meta aliskiren jingħata ma' metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) jew cimetidine ($\uparrow 19\%$) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemm b'żonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.

- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-isoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinducix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-isoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jaffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi oħra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deher l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polypeptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-grejpfrut).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti l-koncentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ghoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhux rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollaps kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ghoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ghoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinteraġixxu ma' diuretiki thiazide:

Mhux rakkomandat

- *Lithium*

L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrakkomandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodju fis-serum huwa irrakkomandat waqt l-użu f'daqqa.

Tenhtieg kawtela waqt użu konkomitanti

- *Alkohol, barbiturati u narkotiċi*

L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effetti li jibaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatoetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

- *Amantadina*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

- *Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq)*

It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

- *Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika*

Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

- *Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta*

Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Zieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghotja flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

- *Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes*

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

- *Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum*

L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidiressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

- *Imblukkaturi beta u dijazossidu*

L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

- *Raži ta' skambju anjoniku*

L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raža b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

- *Vitamina D u mluħa tal-kalċju*

L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha joghla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

- *Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumix depolarizzanti*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi bħalma huma d-derivati ta' curare.

- *Sustanzi ċitotossiċi*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

- *Digoxine jew glikosidi digitali*

Ipokalimja jew ipomagneżimja kkawżati minn thiazide jinkuraġġixxu aritmiji tal-qalb ikkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

- *Metildopa*

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhiet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

- *Jodju bħala sustanza ta' kuntrast*

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dożi għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rinfrazzjoni qabel l-ghoti.

- *Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħall-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-iries u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasitrio għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasitrio m'għadux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex jgħorġu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku f'firien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone kienet assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bħal kull prodott mediċinali ieħor li jahdem direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone, aliskiren m'għadux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-firien ma wrew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożi ta' 50 darba iktar mid-dożi ta' massimu rakkomandat għall-bniedem (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumix suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn għol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Rasitrio m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasitrio huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasitrio kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħira. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Rasitrio matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Rasitrio jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasitrio.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-firien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-firien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum u hydrochlorothiazide 4 mg/kg/day (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasitrio.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, mejt, uġigh ta' ras, gheja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Taħlita aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasitrio pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasitrio u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'Rasitrio huma pressjoni baxxa u sturdament. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasitrio (aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsejtnu b'Rasitrio.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi għal aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide huma kklassifikati taht it-titlu tal-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tagħrif fuq Rasitrio

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Edima periferali

Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-inċidenza ta' edima periferali għal Rasitrio waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 7.1% mqabbel mat-8.0% għal aliskiren/amlodipine, 4.1% għall-kombinazzjonijiet doppji b'amlodipine/hydrochlorothiazide u 2.0% għal aliskiren/hydrochlorothiazide.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni mhux mixtieqa relatata potenzjalment ma' pressjoni baxxa waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 4.0% għal Rasitrio kontra t-3.7% għall-kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-inċidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% bil-kombinazzjonijiet doppji.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jsehhu b'Rasitrio anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu reazzjoni anafilattika u angioedima li kienu rrapportati waqt esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq u jistghu jsehhu rarament (anqas minn każ wiehed f'kull 1,000 pazjent). L-aktar reazzjoni avversa komuni hija dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, edima periferali
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Disturbi fil-fwied*, suffejra, epatite, insuffiċjenza tal-fwied**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs) li jinkludu s-sindrom ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjonijiet mukużi fil-halq, raxx, hakk, urtikarja
Rari	Angjoedima, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, zieda tal-kreatinina fid-demm

*Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-kliewi aktar qawwija.

**Inklużi każ wiehed ta' 'insuffiċjenza fulminanti tal-fwied' irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima sehhew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setghu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhotti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblukkaturi tal-RAAS (ACEIs jew I-ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhju lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, hakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jagħmlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja ġiet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet: Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ġhoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew aċidu uriku.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq is-sistema tal-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika: Abbażi tal-ammont limitat ta' data ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bħal ma huwa l-każ għal imblokkaturi oħrajn ta' RAAS, uġiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurrati b'aliskiren.

Amlodipine

Disturbi tad-demem u tas-sistema ħafna	
Rari hafna	Lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet allergiċi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà), dipressjoni
Rari	Konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nghas, uġiħ ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
Mhux komuni	Roghda, disgewżja, sinkope, ipoestesija, parestesija
Rari hafna	Iper-tonja, newropatija periferali
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diploppja)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Palpitazzjonijiet
Rari hafna	Infart mijokardijaku, arritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikolu, u fibrillazzjoni tal-atriju)

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Rari hafna	Vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġh ta' nifs, rinite
Rari hafna	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Ugħi addominali, nawsjja
Mhux komuni	Rimettar, dispepsja, tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza), ħalq xott
Rari hafna	Pankreatite, gastrite, iperplasja tal-ħniek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite, suffejra, żieda tal-enzimi tal-fwied (ħafna minnhom konsistenti ma' kolestażi)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni	Alopeċja, purpura, telf fil-kulur tal-ġilda, iperidrozi, ħakk, raxx, eksantema
Rari hafna	Angioedima, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, edima Quincke, fotosensittività
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Nefha fl-għekiesi
Mhux komuni	Artralġja, mijalġja, bughawwiġ fil-muskoli, ugħi fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Disturb fl-għemil tal-awrina, għemil tal-awrina billejl, żieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima, għeja
Mhux komuni	Ugħi fis-sider, astenja, ugħi, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni	Żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapportati.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal ħafna snin, spiss f'dożi oġġla minn dawg li jinsabu f'Rasitrio. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux maghruf	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna	Sensittività eċċessiva
------------	------------------------

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna	Ipokalinija
Komuni	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari	Sturdament, ugiġh ta' ras, paresteżija
------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari	Indeboliment fil-vista
Mhux maghruf	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari	Arritemiji kardijaċi
------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
--------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari	Skumdità fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari	Kolestazi ġol-fwied, suffeġra
------	-------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux maghruf	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux maghruf	Spazmi fil-muskoli
--------------	--------------------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux maghruf	Disfunzjoni fil-kliwi, indeboliment sever tal-kliwi
--------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni	Impotenza
--------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux maghruf	Astenja, deni
--------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasitrio tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' kombinazzjoni ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide li jgħaddu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jgħaddu l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li doża eċċessiva tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrappurtata b'amlodipine.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalemja, ipoklorimja, iponatrimja) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemja tista' twassal għal spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji.

Kura

Jekk jidher sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasitrio, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, zidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għall-volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demm kif kienu, diment li ma hemm ebda kontraindikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn ġol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-kalċju.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiegħet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel faħma mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijalisi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazienti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin; Kodiċi ATC C09XA54

Rasitrio jhallat flimkien tliet sustanzi attivi li jgħaddu l-pressjoni b'mekkanizmi li jikkomplimentaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazienti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri diretti ta' renin, amlodipine minn klassi ta' imblukkatur tal-kanal tal-kalċju u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi ta' thiazide. Meta mħallta flimkien, l-effetti konsolidali tal-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, tal-vasodilatazzjoni permezz tal-kanal tal-kalċju u l-eskrezzjoni tal-kloru tas-sodju jwasslu għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demm f'livell oghla mill-kombinazzjonijiet doppji korrispondenti.

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

F'pazjenti bi pressjoni għolja, l-ghoti darba kuljum ta' Rasitrio wassal għal tnaqqis sinifikanti klinikament kemm tal-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika u li nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa bejn doża u oħra. L-akbar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm b'Rasitrio matul kull kombinazzjoni doppja deher kull siegħa inkluż fis-sigħat bikrin ta' filgħodu permezz tal-monitoraġġ ambulatorja fuq medda ta' 24 siegħa tal-pressjoni tad-demmm.

Rasitrio kien studjat waqt studju *double-blind*, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv fost 1,181 pazjent li minnhom 773 kienu kklassifikati bħala li għandhom pressjoni għolja b'mod moderat (msSBP 160-180 mmHg) u 408 bħala li għandhom pressjoni għolja gravi (msSBP >180 mmHg) fil-linja bażi. Ammont kbir ta' pazjenti kienu obeżi (49%) u aktar minn 14% mill-popolazzjoni shiha kellhom id-dijabete. Matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament *double-blind*, il-pazjenti ngħataw kombinazzjoni trippla ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12.5 mg (N=308), jew kombinazzjoni doppja ta' aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) u amlodipine/HCTZ 5/12.5 mg (N=295). Il-pazjenti kellhom żidiet sfurzati tad-dożi wara 4 ġimgħat matul 4 ġimgħat oħra ta' trattament *double-blind* b'aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg u amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

F'dan l-istudju, Rasitrio b'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis sinifikanti statistikament fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) mil-linja bażi ta' 37.9/20.6 mmHg mqabbel mal-31.4/18.0 mmHg b'kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28.0/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 30.8/17.0 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja minn moderata għal gravi. F'pazjenti bi pressjoni għolja gravi (SBP ≥180 mmHg), it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mil-linja bażi b'Rasitrio u b'kombinazzjonijiet doppji rispettivament kien ta' 49.5/22.5 mmHg mqabbel mat-38.1/17.6 mmHg b'kombinazzjoni b'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33.2/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 39.9/17.8 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). F'sottogrupp ta' 588 pazjent fejn il-pazjenti kellhom >65 sena ftit li xejn kienu rrappreżentati u dawk li kellhom 75 sena kienu ftit li xejn irrappreżentati, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) pproduċiet tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm ta' 39.7/21.1 mmHg mil-linja bażi, meta mqabbel mal-31.3/18.74 mmHg għal aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25.5/12.5 mmHg għal aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 29.2/16.4 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (is-sottogrupp jikkonsisti f'pazjenti mingħajr qari devjanti, iddefinit bħala d-differenza bejn il-qari tal-pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) ta' ≥10 mmHg fil-linja bażi jew endpoint). L-effett ta' Rasitrio kien osservat minn kmieni sa mill-ewwel ġimgħa wara t-tnedija tat-terapija. L-effett fit-tbaxxija tal-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja minn moderata għal gravi kien indipendenti mill-età, is-sess, ir-razza, l-indiċi tal-massa tal-gisem u distubi assoċjati mal-piż żejjed (sindrome metabolika u dijabete).

Rasitrio kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-attività tar-renin fil-plażma (PRA) (-34%) mil-linja bażi filwaqt li l-kombinazzjoni doppja ta' amlodipine ma' hydrochlorothiazide ziedet il-PRA (+170%). L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhumieq magħrufa fil-preżent.

Waqt studju open label li dam bejn 28 u 54 ġimgħa, l-effikaċja tkejjlet bħala *endpoint* sekondarju u Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) ta' 37.3/21.8 mmHg fuq medda ta' bejn 28 u 54 ġimgħa ta' trattament. L-effikaċja ta' Rasitrio nżamm matul sena ta' trattament, mingħajr evidenza li ntilef l-effett.

Waqt studju ta' 36 ġimgħa randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bl-attiv fost pazjenti anzjani li għandhom il-pressjoni tad-demmm mhux ikkontrollata b'aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥140 mmHg), kien hemm tnaqqis iehor sinifikanti klinikament fil-pressjoni tad-demmm fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa f'pazjenti mogħtija Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg (minn tnaqqis fl-msSBP/msDBP ta' 15.0/8.6 mmHg fit-22 ġimgħa għal tnaqqis ta' 30.8/14.1 mmHg fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa).

Rasitrio ngħata lil aktar minn 1,155 pazjent waqt provi kliniċi kompluti, inkluż lil 182 pazjent għal sena jew aktar. It-trattament b'Rasitrio kien ittollerat tajjeb b'dożi ta' 300 mg/10 mg/25 mg b'incidenza totali ta' episodji mhux mixtieqa tixbah lil dik b'kombinazzjonijiet doppji korrispondenti, hlief għall-każ ta' pressjoni baxxa sintomatika. L-incidenza ta' kwalunkwe reazzjonijiet mhux mixtieqa marbuta potenzjalment ma' pressjoni għolja waqt studju qasir ikkontrollat kienet ta' 4.9% b'Rasitrio kontra t-3.7% b'kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-incidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% b'kombinazzjonijiet doppji.

L-incidenza ta' episodji mhux mixtieqa ma dehrinx li kellha rabta mas-sess, l-età (hlief fil-każ ta' pressjoni baxxa), l-indiċi tal-massa tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. L-episodji mhux mixtieqa kienu min-natura tagħhom ġeneralment hfief u li jgħaddu. Teżisti ftit hafna informazzjoni dwar is-sigurtà tal-medicina għal pazjenti li għandhom >75 sena jew pazjenti b'komorbiditajiet kardjovaskulari maġġuri. It-twaqqif tat-terapija minhabba episodju mhux mixtieq klinikament sehh fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'Rasitrio kontra 2.4% b'aliskiren/amlodipine, 0.7% b'aliskiren/hydrochlorothiazide u 2.7% b'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi l-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwaqt li prodotti medicinali oħrajn li jinibixxu l-RAAS (ACEI u mblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżat tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perjodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara ġimagħtejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti medicinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' dijuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il ġimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorothiazide, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu ttollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorothiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmi kienu sinifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 pazjent ġerjatriku bi pressjoni għolja li għandu 65 sena jew aktar u pazjenti ġerjatriċi li għandhom 75 sena jew aktar (30%) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdewx tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmi meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effetti fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kkombinata b'prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għal-livelli tal-linja bażi fuq perjodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti *rebound* għall-pressjoni tad-demmi jew PRA.

Fi studju ta' 36 ġimgħa li involva 820 pazjent b'disfunzjoni ventrikulari iskemika tax-xellug, ebda bidla fil-mudellar ventrikulari mill-ġdid kif ivvalutat mill-volum sistoliku ventrikulari tax-xellug tat-tmiem ma giet mikxufa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo apparti kura ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt f'daqqa rissuxxata kienu simili fil-grupp ta' aliskiren u fil-grupp tal-placebo. Madanakollu, f'pazjenti li rċevew aliskiren, kien hemm rata ferm oghla ta' iperkalemija, pressjoni għolja u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Aliskiren kien evalwat għal-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.11 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 1.00, 1.23, 2-sided $p=0.05$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (37.9% kontra 30.2%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.0% kontra 12.1%), iperkalemija (38.9% kontra 28.8%), episodji b'raba ta' pressjoni baxxa (19.7% kontra 16.2%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.6%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhumiex magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.4).

Elettrofizijologija tal-qalb

Ma gie rrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomizzat, *double-blind*, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Rasitrio jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' kalċju fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmm. Tagħrif esperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' kalċju barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmm kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq u ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti kemm pazjenti zghażaġħ kif ukoll daww anżjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-reżistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-filtrazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'medicini oħra li jimblukaw il-kanali tal-kalċju, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serħan u waqt l-eżerċizzju (jew onxi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine urew b'mod ġenerali zieda għira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblukkatur beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblukkatur beta lill-pazjenti li kellihom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vażospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkatur tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaham fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jidher u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jidher kompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġghu jiġu assorbiti l-elettroliti. iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodju u kloru 'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassju fl-awrina u tnaqqis tal-potassju fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzja għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Rasitrio f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Wara li tinghata mill-ħafna pillola b'kombinazzjoni fissa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide, il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet intlaħqu fi żmien siegħa sagħtejn għal aliskiren, fi żmien 8 sigħat għal amlodipine u fi żmien sagħtejn u tliet sigħat għal hydrochlorothiazide. Ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide wara l-ghoti ta' pillola b'kombinazzjoni fissa jixbhu lil dawk ta' meta jinghataw forum ta' dozi individwali.

Ir-risultati minn studju dwar l-effett tal-ikel billi nġatat ikla b'livell għoli ta' xaham flimkien ma' pillola b'kombinazzjoni fissa ta' 300/10/25 mg wrew li l-ikel naqqas ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren meta nġatat pillola b'kombinazzjoni fissa fejn il-medda tal-effett tixxiebah mal-monoterapija b'aliskiren. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' amlodipine jew hydrochlorothiazide fil-pillola b'kombinazzjoni fissa.

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'76% u l-AUC_{0- τ} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jinghata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn dawk li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jinghata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi mmetabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tinghata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità jista' jkun jidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mil-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja (età minn 6-17-il sena) li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala granijiet (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhuku dawk fl-adulti. Id-dejta disponibbli ma tatx hjiel li l-eta', il-piż tal-ġisem jew is-sess kellhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibbiltà ta' amlodipine mhijiex affettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine urew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jicirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'*half life* ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8 ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel (T_{max} madwar sagħtejn).

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-halq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mil-livell li jkun hemm fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plazma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu ż-żgħir renali.

Linearità

Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Rasitrio huwa trattament għal kontra l-pressjoni għolja effettiv mogħti darba kuljum għal pazjenti adulti, huma x'inhma s-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etnicità.

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti b'gradi varji ta' insuffiċjenza renali. L-AUC u $s-C_{\max}$ relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deħru, madanakollu, ma kinux jikkorrelaw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- $C_{\max}$ ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Kif mistenni għal sustanza li hija mneħhija kważi esklussivament mill-kliwi, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide. Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plazma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat, deħret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi deħret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC.

Indeboliment epatiku

Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif ghal sever. Ghalhekk, mhux mehtieg li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif ghal moderat.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insufficjenza tal-fwied għandhom tnehhija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti ġerjatriċi

Ma hemmx informazzjoni dwar l-espożizzjoni sistematika wara l-ghoti ta' Rasitrio f'pazjenti ġerjatriċi. Meta jinghata wahdu, l-AUC ta' aliskiren f'pazjenti ġerjatriċi (>65 sena) huwa 50% oghla minn dak f'pazjenti żgħażaġh. Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. It-tnehhija ta' amlodipine għandha t-tendenza tonqos li jwassal ghal żidiet fil-half-life tal-AUC u l-eliminazzjoni f'pazjenti ġerjatriċi. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela partikulari meta jinghata Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u kawtela estrema f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Taghrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni gholja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom. M'hemmx informazzjoni speċifika dwar l-effett ta' hydrochlorothiazide f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetiċi ta' Rasitrio ma ġewx investigati. Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni gholja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg moghti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tnehhija tipika wara għoti minn-faġ (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/siegha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/siegha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine

Studji mhux kliniċi dwar it-tossikoloġità ta' Rasitrio wahdu ma sarux minhabba li dawn l-istudji saru għall-komponenti individwali.

Il-profilu tat-tossicità tal-kombinazzjoni b'aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine kienu kkaratterizzati sew waqt studji ta' qabel l-użu kliniku. Iż-żewġ kombinazzjonijiet kienu ġeneralment ittollerati sew minn firien. Ir-riżultati miksuba waqt studji dwar it-tossicità orali mifruxa fuq medda ta' bejn ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk dwar il-komponenti individwali.

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien irreġistrat f'firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba bbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutageniku fl-istudji dwar il-mutageniċità *in vitro* u *in vivo*. L-istudji kienu jinkludu studji *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* f'firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġeniċità b'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux affettwati fil-firien b'dożi sa 250 mg/kg/jum. Id-dożi fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-oghla doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn dożi ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Amlodipine

Dejta dwar is-sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilat għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-nomru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-oghla doża għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rrakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Hydrochlorothiazide

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu *in vitro* studji ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Hydrochlorothiazide ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-ġrieden u l-firien fiż-żewġ sessi waqt studji li fihom iż-żewġ speċi kienu esposti, permezz tad-dieta tagħhom, għal dożi sa 100 u 4 mg/kg/jum rispettivament, qabel ma tghammru u waqt it-tqala. Dawn id-dożi ta' hydrochlorothiazide fil-ġrieden u l-firien jirrappreżentaw 19 u 1.5 drabi, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin fuq baži ta' mg/m². (Il-kalkoli jassumu doża orali ta' 25 mg/kuljum u pazjent ta' 60 kg.)

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji kalendarju PA/Alu/PVC - Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 pillola
Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/037-048

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TA' TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 10 mg amlodipine (b'hala besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita kannella, konvessa f'forma ta' bajda bil-ġnub tasturati, b'“NVR” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasitrio huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni għall-ura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li jkollhom pressjoni tad-demem ikkontrollata sew bl-ghoti flimkien ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża irakkomandata ta' Rasitrio huwa pillola waħda darba kuljum.

Pazjenti li qed jingħataw aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide permezz ta' pilloli separati mogħtija flimkien fl-istess b'hal-ġurnata jistgħu jgħaddu għal pillola b'kombinazzjoni fissa ta' Rasitrio li fiha l-istess komponent tad-doži.

Id-doża fissa kkombinata għandha tintuża biss wara li jkun hemm effett stabbli fuq il-monokomponenti, mogħtija flimkien, wara li tkun żdiedet id-doża. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani li għandhom 65 sena jew aktar

Hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa minhabba pressjoni baxxa f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ikkurati b'Rasitrio. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Id-doża inizjali ta' aliskiren irakkomandata għal dan il-grupp ta' pazjenti hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-bieċ l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti anzjani li għandhom 75 sena jew aktar

Hemm ftit informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar għandu jkun ristrett għal pazjenti li l-kontroll tal-pressjoni tad-demem tagħhom giet stabbilita permezz tal-kombinazzjoni hielsa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien mingħajr ma kien hemm beżgħat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari pressjoni baxxa. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demem (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) 89-60 ml/min/1.73 m² u 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti Rasitrio lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew lil pazjenti b'mard tal-fwied progressiv. Ma kenux stabbiliti rakkomandazzjonijiet dwar id-doži mogħtija ta' amlodipine lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasitrio fit-tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shah ma' ftit ilma. Rasitrio għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Il-meraġ tal-grejpfit m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, għal derivati oħrajn ta' dihydropyridine, jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).
- Iponatremija, iperkalcemija, iperuricemija sintomatika u ipokalemija refrattorja.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (quinidine, verapamil), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventriklu tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardjaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasitrio għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħalma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew puplesija.

Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrappurtati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi krizi ta' pressjoni għolja ma sietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliewi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat. Għandu jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-pressjoni, tal-funzjoni renali u tal-elettroliti jekk għoti fl-istess waqt huwa meqjus assolutament meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 65 sena u aktar

Wiehed għandu joqghod attent b'mod partikulari meta jagħti Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Kien hemm aktar każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti li kellhom pressjoni għolja mhux ikkumplikata ttrattata b'Rasitrio milli f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet doppji ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, huma aktar suxxettibbli għal pressjoni baxxa minhabba reazzjonijiet mhux mixtieqa relatati wara t-trattament b'Rasitrio (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

Pazjenti Ġerjatriċi li għandhom 75 sena u aktar

Teżisti informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja u s-sigurtà dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar. Huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela kbira, inkluż monitoraġġ aktar frekwenti tal-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Insuffiċjenzi tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal Rasitrio f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasitrio fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melh (eż. dawk li jkunu qed jirċievu dożi għolja ta' dijuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma aġenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melh għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasitrio, jew il-kura għandha tinbeda taħt superviżjoni medika stretta.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Rasitrio għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahhah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerrenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Rasitrio għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju.

L-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi ngħagħgħla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Bil-maqlub, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomejanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomejanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għid ta' iponatrimija u alkoloži ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Rasitrio, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba zbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tevidenzja iperparatajrojdizmu li jkun mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

M'hemmx evidenza li Rasitrio jista' jnaqqas jew jipprevjeni l-iponatremija minhabba dijuretiċi. Id-defiċjenza tal-kloru tkun ġeneralment hafifa u normalment ma teħtieġx trattament.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Rasitrio jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Ma teżistix informazzjoni dwar pazjenti b'sensittività eċċessiva b'indeboliment gravi tal-kliewi (kreatinina fis-serum ta' $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u ta' $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) ta' $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment tal-kliewi (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat.

Bħal prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq l-RAAS, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasitrio jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jsehhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Rasitrio lil pazjenti li għad kemm kienhom operazzjoni ta' trapjant tal-kliewi, għalhekk wiehed għandu joqghod attent ma' dawn il pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti bi pressjoni għolja b'indeboliment epatiku akut (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Għandu jkun hemm kawtela meta Rasitrio jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat jew b'mard progressiv tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma oghla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' gewx stabbiliti.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħalma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali meta jintuża amlodipine f'pazjenti li jbatu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew b'kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinici

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistghu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistghu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali matul it-terapija b'Rasitrio. L-użu konkomitanti ta' Rasitrio ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio hu kontra-indikat f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikamija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistghu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Rasitrio hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija eżistenti minn qabel. Rasitrio għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Stenozi tal-arterja renali

M'hemmx taghrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasitrio f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madanakollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk issehh insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' prodotti mediċinali ohra li jistgħu jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati angjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' angjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu angjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' angjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew angjoedima, Rasitrio għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jerġgħux ifiġġu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi b' mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wieħed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-ghajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Rasitrio, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu żieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġ fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasitrio

Analizi farmakokinetika fost popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni gholja ma wrixx xi tibdiliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni fi stat stabbli (AUC) u fis- C_{max} ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meta mqabbel mat-terapiji doppji korrispondenti.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum: L-effett tat-tnaqis fil-potassju ta' hydrochlorothiazide jiddgħajef bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassju jintilef. Madanakollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali ohrajn assoċjati mat-telf ta' potassju u ipokaliemja (eż. diuretici kaljuretici ohrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti ohra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ohra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum: Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat meta Rasitrio jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi tal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiaritmjaċi).

Mediċini anti-inflammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inkluż inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi ohra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni gholja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Rasitrio flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

- *Imblokk doppju ta' RAAS*

Il-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs hija kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhijiex irrakkomandata f'pazjenti ohrajn (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- *Inibituri potenti ta' glikoproteina P (P-gp)*

Studju dwar interazzjoni tal-mediċina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'individwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-grejpfrut

L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-anjoni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasitrio.

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tnehhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Indutturi oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-tehid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu tollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti għol-muskolu jew fil-vina ma għiex investigat). Wara hafna doži ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tnehhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poliipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poliipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-halq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneġġija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2).

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.

- Meta aliskiren jingħata ma' metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) jew cimetidine ($\uparrow 19\%$) is- $C_{\max}$ jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u $C_{\max}$ fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemm b'żonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.

- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxix l-isoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinducix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinducu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-isoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jaffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi oħra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deher l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polypeptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-grejpfrut).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti l-koncentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ghoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollaps kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ghoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ghoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinteraġixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Mhux rakkomandat

- *Lithium*

L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrakkomandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodju fis-serum huwa irrakkomandat waqt l-użu f'daqqa.

Tenhtieg kawtela waqt użu konkomitanti

- *Alkohol, barbiturati u narkotiċi*

L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effetti li jibaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatoetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

- *Amantadina*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

- *Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq)*

It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

- *Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika*

Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

- *Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta*

Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Zieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghotja flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

- *Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes*

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

- *Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum*

L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidiressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wieħed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

- *Imblukkaturi beta u dijazossidu*

L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

- *Raži ta' skambju anjoniku*

L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raža b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

- *Vitamina D u mluħa tal-kalċju*

L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha joghla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

- *Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumix depolarizzanti*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi bħalma huma d-derivati ta' curare.

- *Sustanzi ċitotossiċi*

It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

- *Digoxine jew glikosidi digitali*

Ipokalimja jew ipomagneżimja kkawżati minn thiazide jinkuraġġixxu aritmiji tal-qalb ikkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

- *Metildopa*

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhiet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

- *Jodju bħala sustanza ta' kuntrast*

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretiki, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dożi għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rinfrazzjati qabel l-ghoti.

- *Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħall-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irsjel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasitrio għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasitrio m'għadux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex jgħorġu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku f'firien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone kienet assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bħal kull prodott mediċinali ieħor li jahdem direttament fuq is-sistema b'renin-angiotensin-aldosterone, aliskiren m'għadux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-firien ma wrew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożi ta' 50 darba iktar mid-dożi ta' massimu rakkomandat għall-bniedem (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumix suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn għol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Rasitrio m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasitrio huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasitrio kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħira. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Rasitrio matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Rasitrio jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasitrio.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-firien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-firien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum u hydrochlorothiazide 4 mg/kg/day (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasitrio.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, mejt, uġigh ta' ras, gheja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Taħlita aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasitrio pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasitrio u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasitrio f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'Rasitrio huma pressjoni baxxa u sturdament. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasitrio (aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsejtnu b'Rasitrio.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi għal aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide huma kklassifikati taht it-titlu tal-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tagħrif fuq Rasitrio

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Edima periferali

Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-inċidenza ta' edima periferali għal Rasitrio waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 7.1% mqabbel mat-8.0% għal aliskiren/amlodipine, 4.1% għall-kombinazzjonijiet doppji b'amlodipine/hydrochlorothiazide u 2.0% għal aliskiren/hydrochlorothiazide.

L-inċidenza ta' kull reazzjoni mhux mixtieqa relatata potenzjalment ma' pressjoni baxxa waqt studju kkontrollat bl-attiv fuq perjodu qasir ta' żmien kienet ta' 4.0% għal Rasitrio kontra t-3.7% għall-kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-inċidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% bil-kombinazzjonijiet doppji.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jsehhu b'Rasitrio anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu reazzjoni anafilattika u angioedima li kienu rrapportati waqt esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq u jistghu jsehhu rarament (anqas minn każ wiehed f'kull 1,000 pazjent). L-aktar reazzjoni avversa komuni hija dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, edima periferali
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Disturbi fil-fwied*, suffejra, epatite, insuffiċjenza tal-fwied**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs) li jinkludu s-sindrom ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN), reazzjonijiet mukużi fil-halq, raxx, hakk, urtikarja
Rari	Angjoedima, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, zieda tal-kreatinina fid-demm

*Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-kliewi aktar qawwija.

**Inklużi każ wiehed ta' 'insuffiċjenza fulminanti tal-fwied' irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedima sehhew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setghu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhota ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblukkaturi tal-RAAS (ACEIs jew I-ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, hakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jagħmlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrapportata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet: Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ġhoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew aċidu uriku.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq is-sistema tal-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR <60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika: Abbażi tal-ammont limitat ta' data ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bhal ma huwa l-każ għal imblokkaturi oħrajn ta' RAAS, uġiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Disturbi tad-demem u tas-sistema ħafna	
Rari hafna	Lewkopenija, tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet allergiċi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà), dipressjoni
Rari	Konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nghas, uġiħ ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
Mhux komuni	Roghda, disgewżja, sinkope, ipoestesija, parestesija
Rari hafna	Iper-tonja, newropatija periferali
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diploppja)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Palpitazzjonijiet
Rari hafna	Infart mijokardijaku, aritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikolu, u fibrillazzjoni tal-atriju)

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Rari hafna	Vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġ ta' nifs, rinite
Rari hafna	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Ugħ addominali, nawsjja
Mhux komuni	Rimettar, dispepsja, tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza), ħalq xott
Rari hafna	Pankreatite, gastrite, iperplasja tal-ħniek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite, suffejra, zieda tal-enzimi tal-fwied (ħafna minnhom konsistenti ma' kolestaži)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni	Alopeċja, purpura, telf fil-kulur tal-ġilda, iperidrozi, ħakk, raxx, eksantema
Rari hafna	Angioedima, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, edima Quincke, fotosensittività
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Nefha fl-għekiesi
Mhux komuni	Artralġja, mijalġja, bughawwiġ fil-muskoli, ugħ fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria	
Mhux komuni	Disturb fl-għemil tal-awrina, għemil tal-awrina billejl, zieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima, għeja
Mhux komuni	Ugħ fis-sider, astenja, ugħ, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni	Zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal ħafna snin, spiss f'dożi oġġla minn dawg li jinsabu f'Rasitrio. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux maghruf	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna	Sensittività eċċessiva
------------	------------------------

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna	Ipokalinija
Komuni	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari	Sturdament, ugiġħ ta' ras, paresteżija
------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari	Indeboliment fil-vista
Mhux maghruf	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari	Arritemiji kardijaċi
------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
--------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari	Skumdità fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari	Kolestazi, gol-fwied, suffeġra
------	--------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' fuq il-ġilda

Komuni	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux maghruf	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux maghruf	Spazmi fil-muskoli
--------------	--------------------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux maghruf	Disfunzjoni fil-kliwi, indeboliment sever tal-kliwi
--------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni	Impotenza
--------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux maghruf	Astenja, deni
--------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasitrio tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' kombinazzjoni ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrappurtata b'amlodipine.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrimja) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għal spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji.

Kura

Jekk jidhru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasitrio, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għall-volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demmi kif kienu, diment li ma hemm ebda kontraindikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn ġol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-kalċju.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiegħet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijalisi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazienti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin; Kodiċi ATC C09XA54

Rasitrio jhallat flimkien tliet sustanzi attivi li jbaxxu l-pressjoni b'mekkanizmi li jikkomplimentaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazienti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jaġħmel parti minn klassi ta' inibituri diretti ta' renin, amlodipine minn klassi ta' imblukkatur tal-kanal tal-kalċju u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi ta' thiazide. Meta mħallta flimkien, l-effetti konsolidali tal-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, tal-vasodilatazzjoni permezz tal-kanal tal-kalċju u l-eskrezzjoni tal-kloru tas-sodju jwasslu għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi f'livell oghla mill-kombinazzjonijiet doppji korrispondenti.

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

F'pazjenti bi pressjoni għolja, l-ghoti darba kuljum ta' Rasitrio wassal għal tnaqqis sinifikanti klinikament kemm tal-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika u li nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa bejn doża u oħra. L-akbar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm b'Rasitrio matul kull kombinazzjoni doppja deher kull siegħa inkluż fis-sigħat bikrin ta' filgħodu permezz tal-monitoraġġ ambulatorja fuq medda ta' 24 siegħa tal-pressjoni tad-demmm.

Rasitrio kien studjat waqt studju *double-blind*, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv fost 1,181 pazjent li minnhom 773 kienu kklassifikati bħala li għandhom pressjoni għolja b'mod moderat (msSBP 160-180 mmHg) u 408 bħala li għandhom pressjoni għolja gravi (msSBP >180 mmHg) fil-linja bażi. Ammont kbir ta' pazjenti kienu obeżi (49%) u aktar minn 14% mill-popolazzjoni shiha kellhom id-dijabete. Matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament *double-blind*, il-pazjenti ngħataw kombinazzjoni trippla ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12.5 mg (N=308), jew kombinazzjoni doppja ta' aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) u amlodipine/HCTZ 5/12.5 mg (N=295). Il-pazjenti kellhom żidiet sfurzati tad-dożi wara 4 ġimgħat matul 4 ġimgħat oħra ta' trattament *double-blind* b'aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg u amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

F'dan l-istudju, Rasitrio b'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis sinifikanti statistikament fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) mil-linja bażi ta' 37.9/20.6 mmHg mqabbel mal-31.4/18.0 mmHg b'kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28.0/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 30.8/17.0 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja minn moderata għal gravi. F'pazjenti bi pressjoni għolja gravi (SBP ≥180 mmHg), it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mil-linja bażi b'Rasitrio u b'kombinazzjonijiet doppji rispettivament kien ta' 49.5/22.5 mmHg mqabbel mat-38.1/17.6 mmHg b'kombinazzjoni b'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33.2/14.3 mmHg b'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 39.9/17.8 mmHg b'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). F'sottogrupp ta' 588 pazjent fejn il-pazjenti kellhom >65 sena ftit li xejn kienu rrappreżentati u daww li kellhom 75 sena kienu ftit li xejn irrappreżentati, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) pproduċiet tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm ta' 39.7/21.1 mmHg mil-linja bażi, meta mqabbel mal-31.3/18.74 mmHg għal aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25.5/12.5 mmHg għal aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) u 29.2/16.4 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (is-sottogrupp jikkonsisti f'pazjenti mingħajr qari devjanti, iddefinit bħala d-differenza bejn il-qari tal-pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) ta' ≥10 mmHg fil-linja bażi jew endpoint). L-effett ta' Rasitrio kien osservat minn kmieni sa mill-ewwel ġimgħa wara t-tnedija tat-terapija. L-effett fit-tbaxxija tal-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja minn moderata għal gravi kien indipendenti mill-età, is-sess, ir-razza, l-indiċi tal-massa tal-gisem u distubi assoċjati mal-piż żejjed (sindrome metabolika u dijabete).

Rasitrio kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-attività tar-renin fil-plażma (PRA) (-34%) mil-linja bażi filwaqt li l-kombinazzjoni doppja ta' amlodipine ma' hydrochlorothiazide ziedet il-PRA (+170%). L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhumieq magħrufa fil-preżent.

Waqt studju open label li dam bejn 28 u 54 ġimgħa, l-effikaċja tkejjlet bħala *endpoint* sekondarju u Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg wassal għal tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tad-demmm (sistolika/diastolika) ta' 37.3/21.8 mmHg fuq medda ta' bejn 28 u 54 ġimgħa ta' trattament. L-effikaċja ta' Rasitrio nżamm matul sena ta' trattament, mingħajr evidenza li ntilef l-effett.

Waqt studju ta' 36 ġimgħa randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bl-attiv fost pazjenti anzjani li għandhom il-pressjoni tad-demmm mhux ikkontrollata b'aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥140 mmHg), kien hemm tnaqqis iehor sinifikanti klinikament fil-pressjoni tad-demmm fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa f'pazjenti mogħtija Rasitrio f'doża ta' 300/10/25 mg (minn tnaqqis fl-msSBP/msDBP ta' 15.0/8.6 mmHg fit-22 ġimgħa għal tnaqqis ta' 30.8/14.1 mmHg fl-*endpoint* tas-36 ġimgħa).

Rasitrio ngħata lil aktar minn 1,155 pazjent waqt provi kliniċi kompluti, inkluż lil 182 pazjent għal sena jew aktar. It-trattament b'Rasitrio kien ittollerat tajjeb b'dożi ta' 300 mg/10 mg/25 mg b'incidenza totali ta' episodji mhux mixtieqa tixbah lil dik b'kombinazzjonijiet doppji korrispondenti, hlief għall-każ ta' pressjoni baxxa sintomatika. L-incidenza ta' kwalunkwe reazzjonijiet mhux mixtieqa marbuta potenzjalment ma' pressjoni għolja waqt studju qasir ikkontrollat kienet ta' 4.9% b'Rasitrio kontra t-3.7% b'kombinazzjonijiet doppji. F'pazjenti ≥ 65 sena l-incidenza kienet ta' 10.2% b'Rasitrio kontra l-5.4% b'kombinazzjonijiet doppji.

L-incidenza ta' episodji mhux mixtieqa ma dehrith li kellha rabta mas-sess, l-età (hlief fil-każ ta' pressjoni baxxa), l-indiċi tal-massa tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. L-episodji mhux mixtieqa kienu min-natura tagħhom ġeneralment hfief u li jgħaddu. Tezisti ftit hafna informazzjoni dwar is-sigurtà tal-medicina għal pazjenti li għandhom >75 sena jew pazjenti b'komorbiditajiet kardjovaskulari maġġuri. It-twaqqif tat-terapija minhabba episodju mhux mixtieq klinikament sehh fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'Rasitrio kontra 2.4% b'aliskiren/amlodipine, 0.7% b'aliskiren/hydrochlorothiazide u 2.7% b'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi l-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwaqt li prodotti medicinali oħrajn li jinibixxu l-RAAS (ACEI u mblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżat tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perjodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaqqi l-pressjoni deher wara ġimagħtejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti medicinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' dijuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il ġimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorothiazide, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu ttollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorothiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 pazjent ġerjatriku bi pressjoni għolja li għandu 65 sena jew aktar u pazjenti ġerjatriċi li għandhom 75 sena jew aktar (30%) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdewx tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effetti fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kkombinata b'prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għal-livelli tal-linja bażi fuq perjodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti *rebound* għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Fi studju ta' 36 ġimgħa li involva 820 pazjent b'disfunzjoni ventrikulari iskemika tax-xellug, ebda bidla fil-mudellar ventrikulari mill-ġdid kif ivvalutat mill-volum sistoliku ventrikulari tax-xellug tat-tmien ma giet mikxufa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo apparti kura ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt f'daqqa rissuxxata kienu simili fil-grupp ta' aliskiren u fil-grupp tal-placebo. Madanakollu, f'pazjenti li rċewew aliskiren, kien hemm rata ferm oghla ta' iperkalemija, pressjoni għolja u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp ta' placebo.

Aliskiren kien evalwat għal-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.11 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 1.00, 1.23, 2-sided $p=0.05$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (37.9% kontra 30.2%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.0% kontra 12.1%), iperkalemija (38.9% kontra 28.8%), episodji b'raba ta' pressjoni baxxa (19.7% kontra 16.2%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.6%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhumiex magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.4).

Elettrofizioloġija tal-qalb

Ma gie rrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomizzat, *double-blind*, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Rasitrio jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' kalċju fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmm. Tagħrif esperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' kalċju barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jinghataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmm kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq u ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti kemm pazjenti zghażaġħ kif ukoll daww anżjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-reżistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-filtrazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'medicini oħra li jimblukaw il-kanali tal-kalċju, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serħan u waqt l-eżerċizzju (jew onxi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine urew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblukkatur beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblukkatur beta lill-pazjenti li kellihom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vażospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkatur tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaham fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jidher u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jidher kompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkanizmi li bihom jerġghu jiġu assorbiti l-elettroliti. iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodju u kloru 'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassju fl-awrina u tnaqqis tal-potassju fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzja għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Rasitrio f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Wara li tinghata mill-ħafna pillola b'kombinazzjoni fissa ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide, il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet intlaħqu fi żmien siegħa sagħtejn għal aliskiren, fi żmien 8 sigħat għal amlodipine u fi żmien sagħtejn u tliet sigħat għal hydrochlorothiazide. Ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide wara l-ghoti ta' pillola b'kombinazzjoni fissa jixbhu lil dawk ta' meta jinghataw forum ta' dozi individwali.

Ir-rizultati minn studju dwar l-effett tal-ikel billi nġatat ikla b'livell għoli ta' xaham flimkien ma' pillola b'kombinazzjoni fissa ta' 300/10/25 mg wrew li l-ikel naqqas ir-rata u l-estensjoni tal-assorbiment ta' aliskiren meta nġatat pillola b'kombinazzjoni fissa fejn il-medda tal-effett tixxiebah mal-monoterapija b'aliskiren. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' amlodipine jew hydrochlorothiazide fil-pillola b'kombinazzjoni fissa.

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s\text{-C}_{\text{max}}$ b'76% u l-AUC_{0- τ} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jinghata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn dawk li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jinghata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi mmetabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tinghata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità jista' jkun jidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mil-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja (età minn 6-17-il sena) li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala granijiet (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhuku dawk fl-adulti. Id-dejta disponibbli ma tatx hjiel li l-eta', il-piż tal-ġisem jew is-sess kellhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibbiltà ta' amlodipine mhijiex affettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine urew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jecirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotransformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa mmetabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'*half life* ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8 ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel (T_{max} madwar sagħtejn).

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-halq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mil-livell li jkun hemm fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plazma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu ż-żgħir renali.

Linearità

Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

Popolazzjonijiet speċjali

Rasitrio huwa trattament għal kontra l-pressjoni għolja effettiv mogħti darba kuljum f'pazjenti adulti, huma x'inhma s-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etnicità.

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti b'gradi varji ta' insuffiċjenza renali. L-AUC u $s-C_{\text{max}}$ relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madanakollu, ma kinux jikkorrelaw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Kif mistenni għal sustanza li hija mneħhija kważi esklussivament mill-kliwi, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide. Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plazma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC.

Indeboliment epatiku

Rasitrio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif ghal sever. Ghalhekk, mhux mehtieg li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif ghal moderat.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insufficjenza tal-fwied għandhom tnehhija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti ġerjatriċi

Ma hemmx informazzjoni dwar l-espożizzjoni sistematika wara l-ghoti ta' Rasitrio f'pazjenti ġerjatriċi. Meta jinghata wahdu, l-AUC ta' aliskiren f'pazjenti ġerjatriċi (>65 sena) huwa 50% oghla minn dak f'pazjenti żgħażaġh. Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. It-tnehhija ta' amlodipine għandha t-tendenza tonqos li jwassal ghal żidiet fil-*half-life* tal-AUC u l-eliminazzjoni f'pazjenti ġerjatriċi. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li jkun hemm kawtela partikulari meta jinghata Rasitrio lil pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u kawtela estrema f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

Taghrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni gholja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom. M'hemmx informazzjoni speċifika dwar l-effett ta' hydrochlorothiazide f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetiċi ta' Rasitrio ma ġewx investigati. Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni gholja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg moghti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tnehhija tipika wara għoti minn-ħafq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/siegha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/siegha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine

Studji mhux kliniċi dwar it-tossikoloġità ta' Rasitrio wahdu ma sarux minhabba li dawn l-istudji saru għall-komponenti individwali.

Il-profilu tat-tossicità tal-kombinazzjoni b'aliskiren/hydrochlorothiazide u aliskiren/amlodipine kienu kkaratterizzati sew waqt studji ta' qabel l-użu kliniku. Iż-żewġ kombinazzjonijiet kienu ġeneralment ittollerati sew minn firien. Ir-riżultati miksuba waqt studji dwar it-tossicità orali mifruxa fuq medda ta' bejn ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk dwar il-komponenti individwali.

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien irreġistrat f'firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba bbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutageniku fl-istudji dwar il-mutageniċità *in vitro* u *in vivo*. L-istudji kienu jinkludu studji *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* f'firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġeniċità b'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux affettwati fil-firien b'dożi sa 250 mg/kg/jum. Id-dożi fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-oghla doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn dożi ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Amlodipine

Dejta dwar is-sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilat għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-nomru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-oghla doża għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rrakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Hydrochlorothiazide

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu *in vitro* studji ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Hydrochlorothiazide ma kellu l-ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilità tal-ġrieden u l-firien fiż-żewġ sessi waqt studji li fihom iż-żewġ speċi kienu esposti, permezz tad-dieta tagħhom, għal dożi sa 100 u 4 mg/kg/jum rispettivament, qabel ma tghammru u waqt it-tqala. Dawn id-dożi ta' hydrochlorothiazide fil-ġrieden u l-firien jirrappreżentaw 19 u 1.5 drabi, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin fuq baži ta' mg/m². (Il-kalkoli jassumu doża orali ta' 25 mg/kuljum u pazjent ta' 60 kg.)

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Sentejn

Folji kalendarju PA/Alu/PVC - Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 pillola
Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/049-060

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TA' TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jindabaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-aħħar rapport tal-istudju ALTITUDE, inkluż il-fażi ta' estensjoni ta' sena dwar is-sigurtà li tkopri r-riżultati tal-fażi attiva tal-kura rilevanti għaż-żewġ dati differenti tat-tmiem tal-istudju.	31 t'Ottubru 2013

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-WIEHED/KAXXA B'PAKKETT TA' HAFNA (folja mtaqqba b'hafna doži)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/001	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14-il pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	3- pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 pillola (folji b'hafta dozi singoli PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/005	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TA' PAKKETTI B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49 pillola.
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49x1 pillola.

M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/012

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/008

98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA TA' PAKKETT B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49) pillola.
Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49x1) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/012
EU/1/11/730/008

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)
98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' fabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (KALENDARJU) (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Gimgha
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-WIEHED/KAXXA B'PAKKETT TA' HAFNA (folja mtaqqba b'hafna doži)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/013	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14-il pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	3- pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 pillola (folji b' hafna dozi singoli PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/017	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TA' PAKKETTI B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49 pillola.

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49x1 pillola.

M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/024

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/020

98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA TA' PAKKETT B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49) pillola.
Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49x1) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/024

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/020

98 pillola (folji b'ħafna dozi singoli PVC/PO LFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (KALENDARJU) (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Gimgha
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-WIEHED/KAXXA B'PAKKETT TA' HAFNA (folja mtaqqba b'hafna doži)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/025	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14-il pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	3- pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 pillola (folji b'ha fna dozi singoli PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/029	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TA' PAKKETTI B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49 pillola.

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49x1 pillola.

M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/036

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/032

98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA TA' PAKKETT B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala aliskiren hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49) pillola.
Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49x1) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/036

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/032

98 pillola (folji b'ħafna dozi singoli PVC/PO/PE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (KALENDARJU) (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-WIEHED/KAXXA B'PAKKETT TA' HAFNA (folja mtaqqba b'hafna doži)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/037	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14-il pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	3- pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 pillola (folji b'ha fna dozi singoli PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/041	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TA' PAKKETTI B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49 pillola.
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49x1 pillola.

M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/048

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49x1)

EU/1/11/730/044

98 pillola (folji b'hafna dożi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA TA' PAKKETT B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49) pillola.
Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49x1) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/048

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/044

98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' fabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (KALENDARJU) (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-WIEHED/KAXXA B'PAKKETT TA' HAFNA (folja mtaqqba b'hafna doži)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/049	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14-il pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	3- pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 pillola (folji b' hafna dozi singoli PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/053	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TA' PAKKETTI B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49 pillola.

Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull pakkett fiha 49x1 pillola.

M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/060

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/056

98 pillola (folji b'hafna dozi singoli PVC/PCTFE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA TA' PAKKETT B'HAFNA TA' 98 (2 pakketti ta' 49 pillola miksijin b'rita) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49) pillola.
Pakkett b'hafna ta' 98 (2 pakketti ta' 49x1) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/730/060

98 pillola (folji PA/Alu/PVC, 2x49)

EU/1/11/730/056

98 pillola (folji b'ħafna dozi singoli PVC/PO/PE, 2x49x1)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (KALENDARJU) (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadun awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasitrio 150 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio
3. Kif għandek tiehu Rasitrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rasitrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza

X'inhum Rasitrio

Rasitrio fih tliet sustanzi attivi, imsejnin aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. Dawn is-sustanzi kollha jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja).

- Aliskiren huwa sustanza li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li iżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehew; dan ibaxxi l-pressjoni.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine iġieghel l-arterji u l-vini jitwessghu u jintrehew; dan ibaxxi l-pressjoni tad-demm.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu diuretici thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li wkoll tbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Pressjoni tad-demm għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demm, fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-demm għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuza Rasitrio

Rasitrio jintuza biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li għandhom il-pressjoni tad-demm għolja kkontrollata diġà b'aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meħuda bħala medicini separati mogħtija fl-istess hin. Dawn il-pazjenti għaldaqstant jistghu jibbenefikaw jekk jieħdu pillola waħda li fiha t-tliet sustanzi.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio

Tihux Rasitrio

- jekk inti allergiku ghal aliskiren, amlodipine, ghal medicini ohrajn derivati minn dihydropyridine (maghrufin bhala mblukkaturi tal-kanal tal-kalcju), hydrochlorothiazide, medicini derivati ta' sulphonamide (medicini li jintuzaw għall-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew ghal xi sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, tihux Rasitrio u staqsi lit-tabib tieghek għall-parir.
- jekk garrabt il-forom li gejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wicċ, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta hadt aliskiren,
 - angjoedima ereditarja,
 - angjoedima minghajr ebda kawza maghrufa.
- jekk inti ghandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa ahjar ukoll li tevita Rasitrio fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk ghandek problemi serji fil-fwied.
- jekk ghandek problemi serji fil-kliewi.
- jekk m'intix kapaċi tipproduci l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell tal-potassju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell tas-sodju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq.
- jekk il-livell ta' kalcju fid-demmm tieghek għadu għoli wisq.
- jekk inti ghandek il-gotta (kristalli ta' acidu uriku fil-gogi).
- jekk qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li gejjin:
 - ciclosporin (medicina li tintuza f'kaz ta' trapjant sabiex jigi evitat li l-organu jigi rigettat jew ghal kundizzjonijiet ohra, eż. artrite reumatoide jew dermatite atopika),
 - itraconazole (medicina wzata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu),
 - quinidine (medicina li tintuza biex tirrangola ritmu tal-qalb).
- jekk inti ghandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tinghata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - b' "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk ghandek pressjoni tad-demmm baxxa hafna.
- jekk qed tbat minn xokk, inkluz xokk kardjoġeniku.
- jekk ghandek tidjiq tal-yaw aortiku tal-qalb (stenozi aortika).
- jekk ghandek insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb akut.

Jekk xi wahda minn dawn l-hawn fuq tapplika ghalik, tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Rasitrio:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu dijuretiku (medicina biex izzid l-ammont ta' awrina li inti tagħmel).
- jekk digà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wicċ, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jigri, waqqaf Rasitrio u kkuntattja lit-tabib tieghek.
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb.
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melh.
- jekk il-fluss tal-awrina tieghek naqas b'mod evidenti għal 24 siegha jew aktar u/jew ghandek problemi serji fil-kliewi (eż. teħtieġ id-dijalisi), inkluz jekk kellek trapjant tal-kilwa jew l-arterji li jissupplixxu d-demmm lejn il-kliewi huma dojq jew imblukkati.
- jekk ghandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tieghek jikkunsidra sew jekk Rasitrio huwiex xieraq ghalik, u jista' jiddeciedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied).
- jekk ghandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demmm tieghek).
- jekk ghandek livell għoli ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmm tieghek.

- jekk tbatu minn marda li tissejjah lupus erythematosus (maghrufa wkoll bhala “lupus” jew “SLE”).
- jekk tbatu minn allergija jew aźma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta’ mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk għandek 65 sena jew aktar (ara sezzjoni Anzjani (età ta’ 65 sena jew aktar) hawn taht.
- jekk għandek sinjali u sintomi bħal għatx anormali, haq xott, dgħufija ġenerali, nġhas, nuqqas ta’ kwiet, uġiġ fil-muskoli jew bugħawwieġ, dgħufija, pressjoni baxxa, tnaqqis fl-ammont ta’ awrina li tagħmel, dardir, jew il-qalb tħabbat mgħaġġel b’mod anormali li tista’ tindika effett eċċessiv ta’ hydrochlorothiazide (li jinsab f’ Rasitrio).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bħal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġ fl-għajnejk. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ zieda tal-pressjoni f’għajnejk u dan jista’ jsehh fi ftit sigħat jew ġimgħat wara li tiehu Rasitrio. Dan jista’ jwassal biex titlef id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahix.
- jekk għandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demm għal wahda miż-żewġ kliewi).
- jekk għandek insuffiċjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta’ mard tal-qalb bħal il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-ġisem).

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista’ tonrog tqila). Rasitrio mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m’għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista’ jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f’dan l-istadju (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Tfal u adolexxenti

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta’ Rasitrio fi tfal u f’adolexxenti ta’ taht it-18-il sena.

Anzjani

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek 65 sena jew aktar minhabba li inti tista’ tkun aktar suxxettibbli għal effetti sekondarji marbuta ma’ pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4 dwar effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista’ jqis b’attenzjoni jekk Rasitrio huwiex tajjeb għalik. Jekk inti għandek 75 sena jew aktar, it-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jimmonitorja l-pressjoni tiegħek b’mod aktar frekwenti.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta’ etajiet minn 65 sena ’l fuq, id-doża ta’ 300 mg ta’ aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b’risq ta’ tnaqqis tal-pressjoni tad-demm imqabbel mad-doża ta’ 150 mg.

Mediċini ohra u Rasitrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċini ohra.

Tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- ciclosporin (mediċina użata fit-trapjanti sabiex jevita li l-organu jkun riġettat u wkoll għal kundizzjonijiet ohrajn, eż. artrite rewmatojde jew dermatite atopika).
- itraconazole (mediċina użata biex ikunu ttrattati infezzjonijiet tal-fungu).
- quinidine (mediċina użata biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- wahda minn dawn il-klassijiet ta’ mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jtilfux il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek, bħal diuretici (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini oħra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmici (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirraġġa r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet.
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali.
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli.
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħrufa bħala diuretici, li jintużaw biex jżied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll għal certu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tieghek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettici (carbamazepine).
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet.
- St. John's wort (hypericum perforatum), mediċina tal-herba li tintuża biex ittejjeb il-burdata.
- mediċini użati biex itaffu l-uġiħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena).
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura problemi fil-qalb.
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus.
- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni).
- ċerti porog.
- mediċini użati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- digoxin jew glicosidi digitalis oħrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluħa tal-kalċju.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- mediċini sabiex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- steroidi.
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- mediċini għall-artrite.
- mediċini użati għall-kura ta' ulċerazzjonijiet tal-osefagu u infjammazzjoni (e.g. carbenoxolone).
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużzieqa tal-awrina, azzma, tqalligh minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajnnuna għall-anestesija).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem).
- l-alkoħol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini).

It-tabib tieghek jista' jkollu b'zonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, medicini li jagħmlu parti minn daww magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jizzied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insufficjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- xi medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħalma hu ketoconazole, amphotericin jew penisilin G.

Rasitrio ma' ikel u xorb

Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Minhabba li hydrochlorothiazide fih Rasitrio, jekk tixrob l-alkohol waqt li qed tingħata t-trattament b'din il-medicina, tista' thossok aktar stordut waqt li tkun bilwieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn bilqiegħda.

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hrigt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasitrio). Jekk tohrog tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf ħudha minnufih u kellew lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasitrio qabel ma tohrog tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasitrio. Rasitrio mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasitrio mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħmel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

B'din il-medicina tista' thossok stordut jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasitrio

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasitrio hija pillola wahda kuljum.

Kif għandu jingħata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Jekk tiehu Rasitrio aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasitrio, kellew lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasitrio

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk ikun kwazi wasal il-hin tad-doża li jmissek għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan). Nies li jkolhom il-pessjoni tad-demmm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji rrappurtati b'Rasitrio huma:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- sturdament
- pressjoni baxxa tad-demmm
- nefha tal-idejn, ghekiesi u saqajn (edima periferali).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk iggarab dawn li ghejjin mal tibda t-trattament tieghek:

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasitrio. Pazjenti li ghandhom 65 sena jew aktar huma aktar suxxettibbli ghal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa. Fi provi klinici pressjoni baxxa sehhet b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu Rasitrio milli f'dawk li kienu qed jiehdu biss kombinazzjonijiet b'zewg medicini ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 2).

L-effetti sekondarji li ghejjin, li jistghu jkunu serji, gew irrappurtati b'medicini li fihom aliskiren, amlodipine jew hydrochlorothiazide wanedhom.

Aliskiren

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi (frekwenza mhux maghrufa):

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000*). **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicc jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta biex tiehu n-nifs, sturdament.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (sinjali ta' disturb fil-fwied).

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralgi)
- livell gholi ta' potassium fid-demmm
- sturdament.

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi jew anġjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- problemi bil-kliwi li jinkludu indeboliment akut tal-kliwi (tnaqqis serju fl-awrina)
- nefha tal-idejn, għekiesi jew saqajn (edema periferali)
- reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekroliżi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-halq – ħmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-halq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- pressjoni tad-demmm baxxa
- palpitazzjonijiet
- sogħla
- ħakk, raxx bil-ħakk (urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh*)

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- anġjoedima (is-sintomi tagħha jistghu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, ħakk, horriqija jew nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ghajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm
- ħmura fil-ġilda (eritema).

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine wahdu, kienu rrapportati dawn li ġejjin:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 minnies*)

- ngħas
- sturdament
- uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
- fwawar
- uġiġh fl-addome
- nawsja
- nefha fl-għekiesi
- nefha
- għeja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tiegħek).

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- nuqqas ta' rqad
- bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà)
- dipressjoni
- roġħda
- sens ta' toġhma mibdul
- tintilef minn sensik malajr, għal ftit ħin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza)

- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- telf ta' kulur fil-ġild
- ħruġ eċċessiv ta' ħaraq
- ħakk; raxx
- raxx ġeneralizzat
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli
- buġħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturb fl-ġhemil tal-awrina
- tġħaddi l-awrina bil-lejl
- tġħaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dġħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- zieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- konfużjoni.

Rari ħafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demmi u plejtlis fid-demmi
- reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, horriqija, tbatija biex tiegħu n-nifs jew biex tibla', sturdament
- livell għoli ta' zokkor fid-demmi
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u ħabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tinsiz bis-sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- attakk tal-qalb
- tahbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini
- sogħla
- uġiġħ sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- disturb fil-fwied li jista' jseħħ flimkien ma' sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġhajnejn, jew awrina skura
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- angjoedima (diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, jew biex tibla' jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, ġhajnejn, xufftejn u/jew ilsien)
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xufftejn, fl-ġhajnejn jew fil-ħalq; ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda b'nefha jew tqaxxir; raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xufftejn, fl-ġhajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefha prinċipalment tal-wiċċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, dan li ġej kien irrappurtat, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata permezz tad-dejta li hemm disponibbli:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell baxx ta' potassju fid-demm
- zieda fil-lipid fid-demm.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- livell baxx ta' manjesju fid-demm
- livell baxx ta' sodju fid-demm
- sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- nuqqas ta' aptit
- dardir u rimettar
- raxx bil-ħakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nnuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taht-il gilda)
- livell għoli ta' kalċju fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- burdata hażina (depressjoni)
- disturbi fl-irqad
- sturdament
- uġiġh ta' ras
- tneħħim jew titrix
- disturb fil-vista
- taħbit tal-qalb mhux normali
- skonfort fiż-żaqq
- stitikezza
- dijarea
- disturbi fil-fwied li jista' jsew flimkien ma' sfurija fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- zieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- zokkor fl-awrina.

Rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- gilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- raxx, ħakk, ħobbejż, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- konfużjoni, gheja, għid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittieħed b'ħatf (alkalozi ipokloremika)
- diffikultà biex tieħu n-nifs flimkien ma' deni, soġħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- raxx fil-wieċ, uġiġh fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, gilda ħamra, nfafet fix-xofftejn fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- dghufija
- tbengil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- tnaqqis fil-vista jew ugigh f'ghajnejk minhabba pressjoni gholja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- mard gravi tal-gilda li jikkawza raxx, gilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-halq, gilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- spażmi fil-muskoli
- tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insufficjenza renali), dghufija (astenja)
- deni.

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellew lit-tabib tieghek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasitrio.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-foljett.

5. Kif tahzen Rasitrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahzen il-pilloli Rasitrio fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rasitrio

- Kull pillola Rasitrio miksija b'rita tal-150 mg/5 mg/12.5 mg fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. L-ingredjenti l-oħrajn huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

Kif jidher Rasitrio u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita Rasitrio tal-150 mg/5 mg/12.5 mg huma bojod fil-vjola, ovali, b'“YIY” imnaqqxa fuq naha wahda u b'“NVR” fuq in-naha l-oħra.

Rasitrio huwa wkoll disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28, 56, 98 pillola f'folji bil-kalendarju.

Huwa disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna bi 98 pillola (2 pakketti ta' 49) f'folji bil-kalendarju.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 jew 90 pillola f'folji.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 56x1 pilloli f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna li fihom 98x1 pilloli (2 pakketti ta' 49x1) f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjizek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

Ghal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasitrio 300 mg/5 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio
3. Kif għandek tiehu Rasitrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rasitrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza

X'inhum Rasitrio

Rasitrio fih tliet sustanzi attivi, imsejnin aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. Dawn is-sustanzi kollha jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja).

- Aliskiren huwa sustanza li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li iżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine iġieghel l-arterji u l-vini jitwessghu u jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni tad-demm.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu diuretiċi thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li wkoll tbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Pressjoni tad-demm għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demm, fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-demm għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuza Rasitrio

Rasitrio jintuza biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li għandhom il-pressjoni tad-demm għolja kkontrollata diġà b'aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meħuda bħala medicini separati mogħtija fl-istess hin. Dawn il-pazjenti għaldaqstant jistghu jibbenefikaw jekk jieħdu pillola waħda li fiha t-tliet sustanzi.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio

Tihux Rasitrio

- jekk inti allergiku ghal aliskiren, amlodipine, ghal medicini ohrajn derivati minn dihydropyridine (maghrufin bhala mblukkaturi tal-kanal tal-kalcju), hydrochlorothiazide, medicini derivati ta' sulphonamide (medicini li jintuzaw ghall-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew ghal xi sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, tihux Rasitrio u staqsi lit-tabib tieghek ghall-parir.
- jekk garrabt il-forom li gejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta hadt aliskiren,
 - angjoedima ereditarja,
 - angjoedima minghajr ebda kawza maghrufa.
- jekk inti ghandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa ahjar ukoll li tevita Rasitrio fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk ghandek problemi serji fil-fwied.
- jekk ghandek problemi serji fil-kliewi.
- jekk m'intix kapaçi tipproduci l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell tal-potassju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell tas-sodju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq.
- jekk il-livell ta' kalcju fid-demmm tieghek ghadu gholi wisq.
- jekk inti ghandek il-gotta (kristalli ta' acidu uriku fil-gogi).
- jekk qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li gejjin:
 - ciclosporin (medicina li tintuza f'kaz ta' trapjant sabiex jigri evitat li l-organu jigri rigettat jew ghal kundizzjonijiet ohra, eż. artrite rewmatoide jew dermatite atopika),
 - itraconazole (medicina wzata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu),
 - quinidine (medicina li tintuza biex tirrangola ritmu tal-qalb).
- jekk inti ghandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tinghata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati ghall-kura tal-pressjoni gholja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - b' "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk ghandek pressjoni tad-demmm baxxa hafna.
- jekk qed tbat minn xokk, inkluz xokk kardjoġeniku.
- jekk ghandek tidjiq tal-yaw aortiku tal-qalb (stenozi aortika).
- jekk ghandek insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb akut.

Jekk xi wahda minn dawn l-hawn fuq tapplika ghalik, tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Rasitrio:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu dijuretiku (medicina biex izzid l-ammont ta' awrina li inti taghmel).
- jekk digà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jigri, waqqaf Rasitrio u kkuntattja lit-tabib tieghek.
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb.
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melh.
- jekk il-fluss tal-awrina tieghek naqas b'mod evidenti ghal 24 siegha jew aktar u/jew ghandek problemi serji fil-kliewi (eż. teħtieġ id-dijalisi), inkluz jekk kellek trapjant tal-kilwa jew l-arterji li jissupplixxu d-demmm lejn il-kliewi huma dojq jew imblukkati.
- jekk ghandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tieghek jikkunsidra sew jekk Rasitrio huwiex xieraq ghalik, u jista' jiddeciedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied).
- jekk ghandek id-dijabete (livell gholi ta' zokkor fid-demmm tieghek).
- jekk ghandek livell gholi ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmm tieghek.

- jekk tbatu minn marda li tissejjah lupus erythematosus (maghrufa wkoll bhal "lupus" jew "SLE").
- jekk tbatu minn allergija jew azma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati ghall-kura tal-pressjoni gholja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk ghandek 65 sena jew aktar (ara sezzjoni Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar) hawn taht.
- jekk ghandek sinjali u sintomi bhal ghatx anormali, halq xott, dghufija ġenerali, nġhas, nuqqas ta' kwiet, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dghufija, pressjoni baxxa, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li taghmel, dardir, jew il-qalb thabbat mghaġġel b'mod anormali li tista' tindika effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li jinsab f'Rasitrio).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bhal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġigh fl-għajnejk. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' zieda tal-pressjoni f'għajnejk u dan jista' jsehh fi ftit sigħat jew ġimgħat wara li tiehu Rasitrio. Dan jista' jwassal biex tiflew id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahix.
- jekk ghandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demm għal wahda miż-żewġ kliewi).
- jekk ghandek insufficjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta' mard tal-qalb b'mod li il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-ġisem).

Inti ghandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista' toħroġ tqila). Rasitrio mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f'dan l-istadju (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Tfal u adolexxenti

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' Rasitrio fi tfal u f'adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Anzjani

Inti ghandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti ghandek 65 sena jew aktar minhabba li inti tista' tkun aktar suxxettibbli għal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4 dwar effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista' jqis b'attenzjoni jekk Rasitrio huwiex tajjeb għalik. Jekk inti ghandek 75 sena jew aktar, it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jimmonitorja l-pressjoni tiegħek b'mod aktar frekwenti.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, id-doża ta' 300 mg ta' aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b'risq ta' tnaqqis tal-pressjoni tad-demm imqabbel mad-doża ta' 150 mg.

Medicini ohra u Rasitrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- ciclosporin (medicina uzata fit-trapjanti sabiex jevita li l-organu jkun riġettat u wkoll għal kundizzjonijiet ohrajn, eż. artrite rewmatojde jew dermatite atopika).
- itraconazole (medicina uzata biex ikunu ttrattati infezzjonijiet tal-fungu).
- quinidine (medicina uzata biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni gholja jekk inti ghandek dijabete mellitus jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jtilfux il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek, bħal dijuretici (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini oħra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmici (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirraġġa r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet.
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali.
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli.
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħrufa bħala dijuretici, li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tieghek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettici (carbamazepine).
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet.
- St. John's wort (*hypericum perforatum*), mediċina tal-herba li tintuża biex ittejjeb il-burdata.
- mediċini użati biex itaffu l-uġiħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena).
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura problemi fil-qalb.
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus.
- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni).
- ċerti porog.
- mediċini użati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- digoxin jew glicosidi digitalis oħrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluha tal-kalċju.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- mediċini sabiex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- steroidi.
- mediċini ċitotossici (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- mediċini għall-artrite.
- mediċini użati għall-kura ta' ulċerazzjonijiet tal-osefagu u infjammazzjoni (e.g. carbenoxolone).
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużzieqa tal-awrina, azzma, tqalligh minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestesija).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem).
- l-alkoħol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini).

It-tabib tieghek jista' jkollu b'zonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, medicini li jagħmlu parti minn dawk magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jizzied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insufficjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- xi medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħalma hu ketoconazole, amphotericin jew penisilin G.

Rasitrio ma' ikel u xorb

Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Minhabba li hydrochlorothiazide fih Rasitrio, jekk tixrob l-alkohol waqt li qed tinghata t-trattament b'din il-medicina, tista' thossok aktar stordut waqt li tkun bilwieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn bilqieghda.

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hrigt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasitrio). Jekk tohrog tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf ħudha minnufih u kellem lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasitrio qabel ma tohrog tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasitrio. Rasitrio mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasitrio mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħmel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

B'din il-medicina tista' thossok stordut jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasitrio

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasitrio hija pillola wahda kuljum.

Kif għandu jinghata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Jekk tiehu Rasitrio aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasitrio, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasitrio

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk ikun kwazi wasal il-hin tad-doża li jmissek għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan). Nies li jkolhom il-pessjoni tad-demmm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji rrappurtati b'Rasitrio huma:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- sturdament
- pressjoni baxxa tad-demmm
- nefha tal-idejn, ghekiesi u saqajn (edima periferali).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk iggarrab dawn li ghejjin mal tibda t-trattament tieghek:

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasitrio. Pazjenti li ghandhom 65 sena jew aktar huma aktar suxxettibbli ghal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa. Fi provi klinici pressjoni baxxa sehhet b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdur Rasitrio milli f'dawk li kienu qed jiehdur biss kombinazzjonijiet b'zewg medicini ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 2).

L-effetti sekondarji li ghejjin, li jistghu jkunu serji, gew irrappurtati b'medicini li fihom aliskiren, amlodipine jew hydrochlorothiazide wanedhom.

Aliskiren

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi (frekwenza mhux maghrufa):

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000*). **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicċ jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta biex tiehu n-nifs, sturdament.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (sinjali ta' disturb fil-fwied).

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralgi)
- livell gholi ta' potassium fid-demmm
- sturdament.

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi jew anġjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- problemi bil-kliwi li jinkludu indeboliment akut tal-kliwi (tnaqqis serju fl-awrina)
- nefha tal-idejn, għekiesi jew saqajn (edema periferali)
- reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekroliżi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-ħalq – ħmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ġhajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- pressjoni tad-demmm baxxa
- palpitazzjonijiet
- sogħla
- ħakk, raxx bil-ħakk (urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh*)

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- anġjoedima (is-sintomi tagħha jistghu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, ħakk, horriqija jew nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ġhajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm
- ħmura fil-ġilda (eritema).

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine wahdu, kienu rrapportati dawn li ġejjin:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 minnies*)

- nġhas
- sturdament
- uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
- fwawar
- uġiġh fl-addome
- nawsja
- nefha fl-għekiesi
- nefha
- għeja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tiegħek).

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- nuqqas ta' rqad
- bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà)
- dipressjoni
- roġħda
- sens ta' toġhma mibdul
- tintilef minn sensik malajr, għal ftit hin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza)

- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- telf ta' kulur fil-ġild
- ħruġ eċċessiv ta' ħaraq
- ħakk; raxx
- raxx ġeneralizzat
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli
- buġħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturb fl-ġhemil tal-awrina
- tġħaddi l-awrina bil-lejl
- tġħaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dġħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- zieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- konfużjoni.

Rari ħafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm u plejtlits fid-demm
- reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, horriqija, tbatija biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u ħabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tinsiz bis-sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- attack tal-qalb
- tahbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini
- sogħla
- uġiġħ sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- disturb fil-fwied li jista' jseħħ flimkien ma' sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġħajnejn, jew awrina skura
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- angjoedima (diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, jew biex tibla' jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, ġħajnejn, xufftejn u/jew ilsien)
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq; ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda b'nefha jew tqaxxir; raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefha prinċipalment tal-wiċċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, dan li ġej kien irrappurtat, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata permezz tad-dejta li hemm disponibbli:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell baxx ta' potassju fid-demm
- zieda fil-lipid fid-demm.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- livell baxx ta' manjesju fid-demm
- livell baxx ta' sodju fid-demm
- sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- nuqqas ta' aptit
- dardir u rimettar
- raxx bil-ħakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nnuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taht il-gilda)
- livell għoli ta' kalċju fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- burdata hażina (depressjoni)
- disturbi fl-irqad
- sturdament
- uġiġh ta' ras
- tneħħim jew titrix
- disturb fil-vista
- taħbit tal-qalb mhux normali
- skonfort fiż-żaqq
- stitikezza
- dijarea
- disturbi fil-fwied li jista' jsew flimkien ma' sfurija fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- zieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- zokkor fl-awrina.

Rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- gilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- raxx, ħakk, ħobbejż, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- konfużjoni, gheja, għid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittieħed b'ħatf (alkalozi ipokloremika)
- diffikultà biex tieħu n-nifs flimkien ma' deni, sogħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- raxx fil-wieċ, uġiġh fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, gilda ħamra, nfafet fix-xofftejn fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- dghufija
- tbengil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- tnaqqis fil-vista jew ugigh f'ghajnejk minhabba pressjoni gholja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- mard gravi tal-gilda li jikkawza raxx, gilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-halq, gilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- spażmi fil-muskoli
- tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliwi jew insufficjenza renali), dghufija (astenja)
- deni.

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellem lit-tabib tieghek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasitrio.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif tahzen Rasitrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahzen il-pilloli Rasitrio fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rasitrio

- Kull pillola Rasitrio miksija b'rita tat-300 mg/5 mg/12.5 mg fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate), 5 mg amlodipine (b'hala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. L-ingredjenti l-oħrajn huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

Kif jidher Rasitrio u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita Rasitrio tat-300 mg/5 mg/12.5 mg huma roża ċar, ovali, b'"LIL" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Rasitrio huwa wkoll disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28, 56, 98 pillola f'folji bil-kalendarju.

Huwa disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna bi 98 pillola (2 pakketti ta' 49) f'folji bil-kalendarju.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 jew 90 pillola f'folji.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 56x1 pilloli f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna li fihom 98x1 pilloli (2 pakketti ta' 49x1) f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjizek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio
3. Kif għandek tiehu Rasitrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rasitrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza

X'inhum Rasitrio

Rasitrio fih tliet sustanzi attivi, imsejnin aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. Dawn is-sustanzi kollha jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja).

- Aliskiren huwa sustanza li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li iżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine iġieghel l-arterji u l-vini jitwessghu u jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni tad-demm.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu diuretici thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li wkoll tbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Pressjoni tad-demm għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demm, fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-demm għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuza Rasitrio

Rasitrio jintuza biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li għandhom il-pressjoni tad-demm għolja kkontrollata diġà b'aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meħuda bħala medicini separati mogħtija fl-istess hin. Dawn il-pazjenti għaldaqstant jistgħu jibbenefikaw jekk jieħdu pillola waħda li fiha t-tliet sustanzi.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio

Tihux Rasitrio

- jekk inti allergiku ghal aliskiren, amlodipine, ghal medicini ohrajn derivati minn dihydropyridine (maghrufin bhala mblukkaturi tal-kanal tal-kalcju), hydrochlorothiazide, medicini derivati ta' sulphonamide (medicini li jintuzaw ghall-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew ghal xi sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, tihux Rasitrio u staqsi lit-tabib tieghek ghall-parir.
- jekk garrabt il-forom li gejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta hadt aliskiren,
 - angjoedima ereditarja,
 - angjoedima minghajr ebda kawza maghrufa.
- jekk inti ghandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa ahjar ukoll li tevita Rasitrio fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk ghandek problemi serji fil-fwied.
- jekk ghandek problemi serji fil-kliewi.
- jekk m'intix kapaçi tipproduci l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell tal-potassju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell tas-sodju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq.
- jekk il-livell ta' kalcju fid-demmm tieghek ghadu gholi wisq.
- jekk inti ghandek il-gotta (kristalli ta' acidu uriku fil-gogi).
- jekk qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li gejjin:
 - ciclosporin (medicina li tintuza f'kaz ta' trapjant sabiex jigri evitat li l-organu jigri rigettat jew ghal kundizzjonijiet ohra, eż. artrite rewmatoid jew dermatite atopika),
 - itraconazole (medicina wzata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu),
 - quinidine (medicina li tintuza biex tirrangoli ritmu tal-qalb).
- jekk inti ghandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tinghata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati ghall-kura tal-pressjoni gholja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - b' "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk ghandek pressjoni tad-demmm baxxa hafna.
- jekk qed tbatu minn xokk, inkluz xokk kardjoġeniku.
- jekk ghandek tidjiq tal-yaw aortiku tal-qalb (stenozi aortika).
- jekk ghandek insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb akut.

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika ghalik, tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Rasitrio:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu dijuretiku (medicina biex izzid l-ammont ta' awrina li inti taghmel).
- jekk digà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jigri, waqqaf Rasitrio u kkuntattja lit-tabib tieghek.
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb.
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melh.
- jekk il-fluss tal-awrina tieghek naqas b'mod evidenti ghal 24 siegha jew aktar u/jew ghandek problemi serji fil-kliewi (eż. tehtieg id-dijalisi), inkluz jekk kellek trapjant tal-kilwa jew l-arterji li jissupplixxu d-demmm lejn il-kliewi huma dojq jew imblukkati.
- jekk ghandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tieghek jikkunsidra sew jekk Rasitrio huwiex xieraq ghalik, u jista' jiddeciedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied).
- jekk ghandek id-dijabete (livell gholi ta' zokkor fid-demmm tieghek).
- jekk ghandek livell gholi ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmm tieghek.

- jekk tbatli minn marda li tissejjah lupus erythematosus (maghrufa wkoll bhal “lupus” jew “SLE”).
- jekk tbatli minn allergija jew azma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta’ medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II” bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk għandek 65 sena jew aktar (ara sezzjoni Anzjani (età ta’ 65 sena jew aktar) hawn taht.
- jekk għandek sinjali u sintomi bhal għatx anormali, haq xott, dgħufija ġenerali, nġhas, nuqqas ta’ kwiet, uġiġ fil-muskoli jew bughawwieġ, dgħufija, pressjoni baxxa, tnaqqis fl-ammont ta’ awrina li tagħmel, dardir, jew il-qalb tħabbat mgħaġġel b’mod anormali li tista’ tindika effetti eċċessivi ta’ hydrochlorothiazide (li jinsab f’Rasitrio).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bhal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġ fl-għajnejk. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ zieda tal-pressjoni f’għajnejk u dan jista’ jsehh fi ftit sigħat jew ġimgħat wara li tiehu Rasitrio. Dan jista’ jwassal biex tinfexx id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahiex.
- jekk għandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demm għal wahda miż-żewġ kliewi).
- jekk għandek insuffiċjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta’ mard tal-qalb bħall-istadju tal-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-ġisem).

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista’ tonrog tqila). Rasitrio mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m’għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista’ jikkawża hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f’dan l-istadju (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Tfal u adolexxenti

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta’ Rasitrio fi tfal u f’adolexxenti ta’ taht it-18-il sena.

Anzjani

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek 65 sena jew aktar minhabba li inti tista’ tkun aktar suxxettibbli għal effetti sekondarji marbuta ma’ pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4 dwar effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista’ jqis b’attenzjoni jekk Rasitrio huwiex tajjeb għalik. Jekk inti għandek 75 sena jew aktar, it-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jimmonitorja l-pressjoni tiegħek b’mod aktar frekwenti.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta’ etajiet minn 65 sena ’l fuq, id-doża ta’ 300 mg ta’ aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b’risq ta’ tnaqqis tal-pressjoni tad-demm imqabbel mad-doża ta’ 150 mg.

Medicini ohra u Rasitrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi medicini ohra.

Tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- ciclosporin (medicina uzata fit-trapijanti sabiex jevita li l-organu jkun riġettat u wkoll għal kundizzjonijiet ohrajn, eż. artrite rewmatojde jew dermatite atopika).
- itraconazole (medicina uzata biex ikunu ttrattati infezzjonijiet tal-fungu).
- quinidine (medicina uzata biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- wahda minn dawn il-klassijiet ta’ medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II” bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jtilfux il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek, bħal diuretici (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini oħra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmici (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirraġġa r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet.
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali.
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli.
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħruf bħala diuretici, li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tieghek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettici (carbamazepine).
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet.
- St. John's wort (hypericum perforatum), mediċina tal-herba li tintuża biex ittejjeb il-burdata.
- mediċini użati biex itaffu l-uġiħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena).
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura problemi fil-qalb.
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus.
- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni).
- ċerti porog.
- mediċini użati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- digoxin jew glicosidi digitalis oħrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluha tal-kalċju.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- mediċini sabiex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- steroidi.
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- mediċini għall-artrite.
- mediċini użati għall-kura ta' ulċerazzjonijiet tal-osefagu u infjammazzjoni (e.g. carbenoxolone).
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużzieqa tal-awrina, azzma, tqalligh minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestesija).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem).
- l-alkoħol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini).

It-tabib tieghek jista' jkollu b'zonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, medicini li jagħmlu parti minn dawg magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jizzied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insufficjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- xi medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħalma hu ketoconazole, amphotericin jew penisilin G.

Rasitrio ma' ikel u xorb

Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Minhabba li hydrochlorothiazide fih Rasitrio, jekk tixrob l-alkohol waqt li qed tingħata t-trattament b'din il-medicina, tista' thossok aktar stordut waqt li tkun bilwieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn bilqiegħda.

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hrigt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasitrio). Jekk tohrog tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf ħudha minnufih u kellem lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasitrio qabel ma tohrog tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasitrio. Rasitrio mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasitrio mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħmel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

B'din il-medicina tista' thossok stordut jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasitrio

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasitrio hija pillola wahda kuljum.

Kif għandu jingħata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Jekk tiehu Rasitrio aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasitrio, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasitrio

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk ikun kwazi wasal il-hin tad-doża li jmissek għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan). Nies li jkolhom il-pressjoni tad-demm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji rrappurtati b'Rasitrio huma:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- sturdament
- pressjoni baxxa tad-demm
- nefha tal-idejn, ghekiesi u saqajn (edima periferali).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk iggarrab dawn li gejjin mal tibda t-trattament tieghek:

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasitrio. Pazjenti li ghandhom 65 sena jew aktar huma aktar suxxettibbli ghal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa. Fi provi klinici pressjoni baxxa sehhet b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu Rasitrio milli f'dawk li kienu qed jiehdu biss kombinazzjonijiet b'zewg medicini ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 2).

L-effetti sekondarji li gejjin, li jistghu jkunu serji, gew irrappurtati b'medicini li fihom aliskiren, amlodipine jew hydrochlorothiazide wanedhom.

Aliskiren

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi (frekwenza mhux maghrufa):

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000*). **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li gejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicċ jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta biex tiehu n-nifs, sturdament.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (sinjali ta' disturb fil-fwied).

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralġja)
- livell gholi ta' potassium fid-demm
- sturdament.

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi jew anġjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- problemi bil-kliwi li jinkludu indeboliment akut tal-kliwi (tnaqqis serju fl-awrina)
- nefha tal-idejn, għekiesi jew saqajn (edema periferali)
- reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekroliżi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-ħalq – ħmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ġhajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- pressjoni tad-demm baxxa
- palpitazzjonijiet
- sogħla
- ħakk, raxx bil-ħakk (urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh*)

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- anġjoedima (is-sintomi tagħha jistghu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, ħakk, horriqija jew nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ġhajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demm
- ħmura fil-ġilda (eritema).

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine wahdu, kienu rrapportati dawn li ġejjin:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 minnies*)

- nġhas
- sturdament
- uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
- fwawar
- uġiġh fl-addome
- nawsja
- nefha fl-għekiesi
- nefha
- għeja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tiegħek).

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- nuqqas ta' rqad
- bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà)
- dipressjoni
- roġħda
- sens ta' toġhma mibdul
- tintilef minn sensik malajr, għal ftit ħin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza)

- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- telf ta' kulur fil-ġild
- ħruġ eċċessiv ta' ħaraq
- ħakk; raxx
- raxx ġeneralizzat
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli
- buġħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturb fl-ġhemil tal-awrina
- tġħaddi l-awrina bil-lejl
- tġħaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dġħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- zieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- konfużjoni.

Rari ħafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm u plejtlits fid-demm
- reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, ħorriqija, tbatija biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u ħabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tinsiz bis-sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- attakk tal-qalb
- tahbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini
- sogħla
- uġiġħ sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- disturb fil-fwied li jista' jseħħ flimkien ma' sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġħajnejn, jew awrina skura
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- angjoedima (diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, jew biex tibla' jew nefħa tal-wiċċ, idejn u saqajn, ġħajnejn, xufftejn u/jew ilsien)
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq; ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda b'nefħa jew tqaxxir; raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefħa prinċipalment tal-wiċċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, dan li ġej kien irrappurtat, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata permezz tad-dejta li hemm disponibbli:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell baxx ta' potassju fid-demm
- zieda fil-lipid fid-demm.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- livell baxx ta' manjesju fid-demm
- livell baxx ta' sodju fid-demm
- sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- nuqqas ta' aptit
- dardir u rimettar
- raxx bil-ħakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nnuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taħt-il gilda)
- livell għoli ta' kalċju fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- burdata hażina (depressjoni)
- disturbi fl-irqad
- sturdament
- uġiġh ta' ras
- tneħħim jew titrix
- disturb fil-vista
- taħbit tal-qalb mhux normali
- skonfort fiż-żaqq
- stitikezza
- dijarea
- disturbi fil-fwied li jista' jsew flimkien ma' sfurija fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- zieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- zokkor fl-awrina.

Rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- gilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- raxx, ħakk, ħobbejż, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- konfużjoni, gheja, għid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittieħed b'ħatf (alkalozi ipokloremika)
- diffikultà biex tiehu n-nifs flimkien ma' deni, sogħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- raxx fil-wieċ, uġiġh fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, gilda hamra, nfafet fix-xofftejn fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- dghufija
- tbengil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- tnaqqis fil-vista jew ugigh f'ghajnejk minhabba pressjoni gholja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- mard gravi tal-gilda li jikkawza raxx, gilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-halq, gilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- spażmi fil-muskoli
- tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insufficjenza renali), dghufija (astenja)
- deni.

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellek lit-tabib tieghek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasitrio.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif tahzen Rasitrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahzen il-pilloli Rasitrio fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rasitrio

- Kull pillola Rasitrio miksiya b'rita tat-300 mg/5 mg/25 mg fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate), 5 mg amlodipine (bħala besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide. L-ingredjenti l-oħrajn huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Rasitrio u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksiya b'rita Rasitrio tat-300 mg/5 mg/25 mg huma kannella fl-orangjo, ovali, b'"OIO" mnaqqxa fuq naha wahda u b'"NVR" fuq in-naha l-oħra.

Rasitrio huwa wkoll disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28, 56, 98 pillola f'folji bil-kalendarju.

Huwa disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna bi 98 pillola (2 pakketti ta' 49) f'folji bil-kalendarju.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 jew 90 pillola f'folji.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 56x1 pilloli f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna li fihom 98x1 pilloli (2 pakketti ta' 49x1) f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjizek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasitrio 300 mg/10 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rasitrio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio
3. Kif għandek tiehu Rasitrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rasitrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rasitrio u għalxiex jintuża

X'inhu Rasitrio

Rasitrio fih tliet sustanzi attivi, imsejhin aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. Dawn is-sustanzi kollha jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja tad-dem (pressjoni għolja).

- Aliskiren huwa sustanza li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li iżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehew; dan ibaxxi l-pressjoni.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine iġieghel l-arterji u l-vini jitwessghu u jintrehew; dan ibaxxi l-pressjoni tad-dem.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu diuretiċi thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li wkoll tbaxxi l-pressjoni tad-dem.

Pressjoni tad-dem għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-dem, fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-dem għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuża Rasitrio

Rasitrio jintuża biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li għandhom il-pressjoni tad-dem għolja kkontrollata diġà b'aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meħuda bħala medicini separati mogħtija fl-istess hin. Dawn il-pazjenti għaldaqstant jistghu jibbenefikaw jekk jieħdu pillola waħda li fiha t-tliet sustanzi.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio

Tihux Rasitrio

- jekk inti allergiku ghal aliskiren, amlodipine, ghal medicini ohrajn derivati minn dihydropyridine (maghrufin bhala mblukkaturi tal-kanal tal-kalcju), hydrochlorothiazide, medicini derivati ta' sulphonamide (medicini li jintuzaw ghall-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew ghal xi sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, tihux Rasitrio u staqsi lit-tabib tieghek ghall-parir.
- jekk garrabt il-forom li gejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta hadt aliskiren,
 - angjoedima ereditarja,
 - angjoedima minghajr ebda kawza maghrufa.
- jekk inti ghandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa ahjar ukoll li tevita Rasitrio fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk ghandek problemi serji fil-fwied.
- jekk ghandek problemi serji fil-kliewi.
- jekk m'intix kapaçi tipproduci l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell tal-potassju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell tas-sodju fid-demmm tieghek huwa baxx wisq.
- jekk il-livell ta' kalcju fid-demmm tieghek ghadu gholi wisq.
- jekk inti ghandek il-gotta (kristalli ta' acidu uriku fil-gogi).
- jekk qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li gejjin:
 - ciclosporin (medicina li tintuza f'kaz ta' trapjant sabiex jigri evitat li l-organu jigri rigettat jew ghal kundizzjonijiet ohra, eż. artrite rewmatoide jew dermatite atopika),
 - itraconazole (medicina wzata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu),
 - quinidine (medicina li tintuza biex tirrangola ritmu tal-qalb).
- jekk inti ghandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tinghata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati ghall-kura tal-pressjoni gholja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bhal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - b' "imblukkatur tar-ricetturi ta' angiotensin II" bhal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk ghandek pressjoni tad-demmm baxxa hafna.
- jekk qed tbat minn xokk, inkluz xokk kardjoġeniku.
- jekk ghandek tidjiq tal-yaw aortiku tal-qalb (stenozi aortika).
- jekk ghandek insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb akut.

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika ghalik, tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Rasitrio:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu dijuretiku (medicina biex izzid l-ammont ta' awrina li inti taghmel).
- jekk digà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wicc, idejn u saqajn, ghajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jigri, waqqaf Rasitrio u kkuntattja lit-tabib tieghek.
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb.
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melh.
- jekk il-fluss tal-awrina tieghek naqas b'mod evidenti ghal 24 siegha jew aktar u/jew ghandek problemi serji fil-kliewi (eż. tehtieg id-dijalisi), inkluz jekk kellek trapjant tal-kilwa jew l-arterji li jissupplixxu d-demmm lejn il-kliewi huma dojq jew imblukkati.
- jekk ghandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tieghek jikkunsidra sew jekk Rasitrio huwiex xieraq ghalik, u jista' jiddeciedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied).
- jekk ghandek id-dijabete (livell gholi ta' zokkor fid-demmm tieghek).
- jekk ghandek livell gholi ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmm tieghek.

- jekk tbat minn marda li tissejjah lupus erythematosus (maghrufa wkoll bhala “lupus” jew “SLE”).
- jekk tbat minn allergija jew azma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk għandek 65 sena jew aktar (ara sezzjoni Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar) hawn taht).
- jekk għandek sinjali u sintomi bħal għatx anormali, haq xott, dghufija ġenerali, nġhas, nuqqas ta' kwiet, uġiġ fil-muskoli jew bughawwieġ, dghufija, pressjoni baxxa, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tagħmel, dardir, jew il-qalb tħabbat mġhaġġel b'mod anormali li tista' tindika effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li jinsab f'Rasitrio).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bħal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġ fl-ġajj. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' zieda tal-pressjoni f'għajnejk u dan jista' jsehh fi ftit sigħat jew ġimġat wara li tiehu Rasitrio. Dan jista' jwassal biex tiflew id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahix.
- jekk għandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demm għal wahda miż-żewġ kliewi).
- jekk għandek insufficjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta' mard tal-qalb b'mod li il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-ġisem).

Inti għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista' toħroġ tqila). Rasitrio mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f'dan l-istadju (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Tfal u adolexxenti

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' Rasitrio fi tfal u f'adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Anzjani

Inti għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek 65 sena jew aktar minhabba li inti tista' tkun aktar suxxettibbli għal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4 dwar effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista' jqis b'attenzjoni jekk Rasitrio huwiex tajjeb għalik. Jekk inti għandek 75 sena jew aktar, it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jimmonitorja l-pressjoni tiegħek b'mod aktar frekwenti.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, id-doża ta' 300 mg ta' aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b'risq ta' tnaqqis tal-pressjoni tad-demm imqabbel mad-doża ta' 150 mg.

Medicini ohra u Rasitrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- ciclosporin (medicina uzata fit-trapjanti sabiex jevita li l-organu jkun riġettat u wkoll għal kundizzjonijiet ohrajn, eż. artrite rewmatojde jew dermatite atopika).
- itraconazole (medicina uzata biex ikunu ttrattati infezzjonijiet tal-fungu).
- quinidine (medicina uzata biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jtilfux il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek, bħal dijuretici (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini ohra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmici (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirraġġa r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet.
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali.
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli.
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħrufa bħala dijuretici, li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tieghek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettici (carbamazepine).
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet.
- St. John's wort (hypericum perforatum), mediċina tal-herba li tintuża biex ittejjeb il-burdata.
- mediċini użati biex itaffu l-uġiħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena).
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura problemi fil-qalb.
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus.
- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni).
- ċerti porog.
- mediċini użati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- digoxin jew glicosidi digitalis ohrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluħa tal-kalċju.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- mediċini sabiex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- steroidi.
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- mediċini għall-artrite.
- mediċini użati għall-kura ta' ulċerazzjonijiet tal-osefagu u infjammazzjoni (e.g. carbenoxolone).
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużzieqa tal-awrina, azzma, tqalligh minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestesija).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi ohrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem).
- l-alkoħol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri ohra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini).

It-tabib tieghek jista' jkollu b'zonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, medicini li jagħmlu parti minn dawk magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jizzied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insufficjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- xi medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħalma hu ketoconazole, amphotericin jew penisilin G.

Rasitrio ma' ikel u xorb

Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Minhabba li hydrochlorothiazide fih Rasitrio, jekk tixrob l-alkohol waqt li qed tinghata t-trattament b'din il-medicina, tista' thossok aktar stordut waqt li tkun bilwieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn bilqieghda.

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hrigt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasitrio). Jekk tohrog tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf ħudha minnufih u kellem lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasitrio qabel ma tohrog tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasitrio. Rasitrio mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasitrio mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħmel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

B'din il-medicina tista' thossok stordut jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasitrio

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasitrio hija pillola wahda kuljum.

Kif għandu jinghata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Jekk tiehu Rasitrio aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasitrio, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasitrio

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk ikun kwazi wasal il-hin tad-doża li jmissek għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan). Nies li jkolhom il-pressjoni tad-demmm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji rrappurtati b'Rasitrio huma:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- sturdament
- pressjoni baxxa tad-demmm
- nefha tal-idejn, ghekiesi u saqajn (edima periferali).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk iggarrab dawn li ghejjin mali tibda t-trattament tieghek:

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasitrio. Pazjenti li ghandhom 65 sena jew aktar huma aktar suxxettibbli ghal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa. Fi provi klinici pressjoni baxxa sehhet b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu Rasitrio milli f'dawk li kienu qed jiehdu biss kombinazzjonijiet b'zewg medicini ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 2).

L-effetti sekondarji li ghejjin, li jistghu jkunu serji, gew irrappurtati b'medicini li fihom aliskiren, amlodipine jew hydrochlorothiazide wanedhom.

Aliskiren

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi (frekwenza mhux maghrufa):

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000*). **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicċ jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta biex tiehu n-nifs, sturdament.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (sinjali ta' disturb fil-fwied).

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralġja)
- livell gholi ta' potassium fid-demmm
- sturdament.

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi jew anġjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- problemi bil-kliewi li jinkludu indeboliment akut tal-kliewi (tnaqqis serju fl-awrina)
- nefha tal-idejn, għekiesi jew saqajn (edema periferali)
- reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekroliżi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-ħalq – ħmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ġhajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- pressjoni tad-demmm baxxa
- palpitazzjonijiet
- sogħla
- ħakk, raxx bil-ħakk (urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh*)

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- anġjoedima (is-sintomi tagħha jistghu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra', raxx, ħakk, horriqija jew nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ġhajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm
- ħmura fil-ġilda (eritema).

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine wahdu, kienu rrapportati dawn li ġejjin:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 minnies*)

- nġhas
- sturdament
- uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
- fwawar
- uġiġh fl-addome
- nawsja
- nefha fl-għekiesi
- nefha
- għeja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tiegħek).

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- nuqqas ta' rqad
- bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà)
- dipressjoni
- roġħda
- sens ta' toġhma mibdul
- tintilef minn sensik malajr, għal ftit ħin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza)

- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- telf ta' kulur fil-ġild
- ħruġ eċċessiv ta' ħaraq
- ħakk; raxx
- raxx ġeneralizzat
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli
- buġħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturb fl-ġhemil tal-awrina
- tġħaddi l-awrina bil-lejl
- tġħaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dġħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- zieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- konfużjoni.

Rari ħafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm u plejtlits fid-demm
- reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, horriqija, tbatija biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u ħabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tinsiz bis-sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- attack tal-qalb
- tahbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini
- sogħla
- uġiġħ sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- disturb fil-fwied li jista' jseħħ flimkien ma' sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġhajnejn, jew awrina skura
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- angjoedima (diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, jew biex tibla' jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, ġhajnejn, xufftejn u/jew ilsien)
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xufftejn, fl-ġhajnejn jew fil-ħalq; ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda b'nefha jew tqaxxir; raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xufftejn, fl-ġhajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefha prinċipalment tal-wiċċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, dan li ġej kien irrappurtat, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata permezz tad-dejta li hemm disponibbli:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell baxx ta' potassju fid-demm
- zieda fil-lipid fid-demm.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- livell baxx ta' manjesju fid-demm
- livell baxx ta' sodju fid-demm
- sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- nuqqas ta' aptit
- dardir u rimettar
- raxx bil-ħakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nnuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taħt-il gilda)
- livell għoli ta' kalċju fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- burdata hażina (depressjoni)
- disturbi fl-irqad
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- tneħħim jew titrix
- disturb fil-vista
- taħbit tal-qalb mhux normali
- skonfort fiż-żaqq
- stitikezza
- dijarea
- disturbi fil-fwied li jista' jsew flimkien ma' sfurija fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- zieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- zokkor fl-awrina.

Rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- gilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- raxx, ħakk, ħobbejż, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- konfużjoni, gheja, għid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittieħed b'ħatf (alkalozi ipokloremika)
- diffikultà biex tieħu n-nifs flimkien ma' deni, soġħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- uġiġħ qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- raxx fil-wieċ, uġiġħ fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, gilda ħamra, nfafet fix-xofftejn fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- dghufija
- tbengil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- tnaqqis fil-vista jew ugigh f'ghajnejk minhabba pressjoni gholja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- mard gravi tal-gilda li jikkawza raxx, gilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-halq, gilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- spażmi fil-muskoli
- tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insufficjenza renali), dghufija (astenja)
- deni.

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellek lit-tabib tieghek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasitrio.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-foljett.

5. Kif tahzen Rasitrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahzen il-pilloli Rasitrio fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rasitrio

- Kull pillola Rasitrio miksija b'rita tat-300 mg/10 mg/12.5 mg fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala besylate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. L-ingredjenti l-oħrajn huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

Kif jidher Rasitrio u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita Rasitrio tat-300 mg/10 mg/12.5 mg huma homor ċar, ovali, b'“UIU” mnaqqxa fuq naħa waħda u b'“NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Rasitrio huwa wkoll disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28, 56, 98 pillola f'folji bil-kalendarju.

Huwa disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna bi 98 pillola (2 pakketti ta' 49) f'folji bil-kalendarju.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 jew 90 pillola f'folji.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 56x1 pilloli f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna li fihom 98x1 pilloli (2 pakketti ta' 49x1) f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjizek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio
3. Kif għandek tiehu Rasitrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rasitrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rasitrio u għalxiex jintuza

X'inhum Rasitrio

Rasitrio fih tliet sustanzi attivi, imsejnin aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide. Dawn is-sustanzi kollha jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja).

- Aliskiren huwa sustanza li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li iżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine iġieghel l-arterji u l-vini jitwessghu u jintrehej; dan ibaxxi l-pressjoni tad-demm.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu diuretici thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li wkoll tbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Pressjoni tad-demm għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demm, fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-demm għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuza Rasitrio

Rasitrio jintuza biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li għandhom il-pressjoni tad-demm għolja kkontrollata diġà b'aliskiren, amlodipine u hydrochlorothiazide meħuda bħala medicini separati mogħtija fl-istess hin. Dawn il-pazjenti għaldaqstant jistghu jibbenefikaw jekk jieħdu pillola waħda li fiha t-tliet sustanzi.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasitrio

Tihux Rasitrio

- jekk inti allergiku għal aliskiren, amlodipine, għal mediċini oħrajn derivati minn dihydropyridine (magħrufin bħala mblukkaturi tal-kanal tal-kalċju), hydrochlorothiazide, mediċini derivati ta' sulphonamide (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a, tihux Rasitrio u staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.
- jekk garrabt il-forom li ġejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wieċ, idejn u saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta ħadt aliskiren,
 - angjoedima ereditarja,
 - angjoedima mingħajr ebda kawża magħrufa.
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa aħjar ukoll li tevita Rasitrio fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk għandek problemi serji fil-fwied.
- jekk għandek problemi serji fil-kliewi.
- jekk m'intix kapaċi tipproduċi l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell tal-potassju fid-demmi tiegħek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell tas-sodju fid-demmi tiegħek huwa baxx wisq.
- jekk il-livell ta' kalċju fid-demmi tiegħek għadu għoli wisq.
- jekk inti għandek il-gotta (kristalli ta' aċidu uriku fil-ġogi).
- jekk qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:
 - ciclosporin (mediċina li tintuża f'każ ta' trapjant sabiex jiġi evitat li l-organu jiġi riġettat jew għal kundizzjonijiet oħra, eż. artrite rewmatoide jew dermatite atopika),
 - itraconazole (mediċina wżata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu),
 - quinidine (mediċina li tintuża biex ttrango ritmu tal-qalb).
- jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tingħata kura b'waħda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - b' "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk għandek pressjoni tad-demm baxxa hafna.
- jekk qed tbatu minn xokk, inkluż xokk kardjoġeniku.
- jekk għandek tidjiq tal-yaw aortiku tal-qalb (stenozi aortika).
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb akut.

Jekk xi waħda minn dawn l-hawn fuq tapplika għalik, tihux Rasitrio u kellek lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Rasitrio:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu dijuretiku (mediċina biex iżżid l-ammont ta' awrina li inti tagħmel).
- jekk diġà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibla', jew nefha tal-wieċ, idejn u saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jiġri, waqqaf Rasitrio u kkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb.
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ.
- jekk il-fluss tal-awrina tiegħek naqas b'mod evidenti għal 24 siegħa jew aktar u/jew għandek problemi serji fil-kliewi (eż. teħtieġ id-dijalisi), inkluż jekk kellek trapjant tal-kilwa jew l-arterji li jissupplixxu d-demmi lejn il-kliewi huma dojoq jew imblukkati.
- jekk għandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tiegħek jikkunsidra sew jekk Rasitrio huwiex xieraq għalik, u jista' jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied).
- jekk għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demmi tiegħek).
- jekk għandek livell għoli ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmi tiegħek.

- jekk tbatu minn marda li tissejjah lupus erythematosus (maghrufa wkoll bhala “lupus” jew “SLE”).
- jekk tbatu minn allergija jew azma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk għandek 65 sena jew aktar (ara sezzjoni Anzjani (età ta' 65 sena jew aktar) hawn taht).
- jekk għandek sinjali u sintomi bħal għatx anormali, haq xott, dgħufija ġenerali, nġhas, nuqqas ta' kwiet, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dgħufija, pressjoni baxxa, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tagħmel, dardir, jew il-qalb tħabbat mgħaġġel b'mod anormali li tista' tindika effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li jinsab f'Rasitrio).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bħal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġħ fl-għajnejk. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' zieda tal-pressjoni f'għajnejk u dan jista' jsehh fi ftit sigħat jew ġimgħat wara li tiehu Rasitrio. Dan jista' jwassal biex titlef id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahix.
- jekk għandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demm għal wahda miż-żewġ kliewi).
- jekk għandek insufficjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta' mard tal-qalb b'mod li il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-ġisem).

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista' tonrog tqila). Rasitrio mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f'dan l-istadju (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Tfal u adolexxenti

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' Rasitrio fi tfal u f'adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Anzjani

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek 65 sena jew aktar minhabba li inti tista' tkun aktar suxxettibbli għal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4 dwar effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista' jqis b'attenzjoni jekk Rasitrio huwiex tajjeb għalik. Jekk inti għandek 75 sena jew aktar, it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jimmonitorja l-pressjoni tiegħek b'mod aktar frekwenti.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, id-doża ta' 300 mg ta' aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b'risq ta' tnaqqis tal-pressjoni tad-demm imqabbel mad-doża ta' 150 mg.

Medicini ohra u Rasitrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Tihux Rasitrio u kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- ciclosporin (medicina uzata fit-trapijanti sabiex jevita li l-organu jkun riġettat u wkoll għal kundizzjonijiet ohrajn, eż. artrite rewmatojde jew dermatite atopika).
- itraconazole (medicina uzata biex ikunu ttrattati infezzjonijiet tal-fungu).
- quinidine (medicina uzata biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jtilfux il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tieghek, bħal diuretici (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini oħra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmici (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirraġġa r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet.
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali.
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli.
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħruf bħala diuretici, li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tieghek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepileptici (carbamazepine).
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet.
- St. John's wort (hypericum perforatum), mediċina tal-herba li tintuża biex ittejjeb il-burdata.
- mediċini użati biex itaffu l-uġiħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena).
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura problemi fil-qalb.
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus.
- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni).
- ċerti porog.
- mediċini użati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- digoxin jew glicosidi digitalis oħrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluha tal-kalċju.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' mediċini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- mediċini sabiex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- steroidi.
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- mediċini għall-artrite.
- mediċini użati għall-kura ta' ulċerazzjonijiet tal-osefagu u infjammazzjoni (e.g. carbenoxolone).
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużzieqa tal-awrina, azzma, tqalligh minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestesija).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem).
- l-alkoħol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini).

It-tabib tieghek jista' jkollu b'zonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, medicini li jagħmlu parti minn dawk magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jizzied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insufficjenza tal-qalb) jew edima (nefha).
- xi medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħalma hu ketoconazole, amphotericin jew penisilin G.

Rasitrio ma' ikel u xorb

Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Minhabba li hydrochlorothiazide fih Rasitrio, jekk tixrob l-alkohol waqt li qed tingħata t-trattament b'din il-medicina, tista' thossok aktar stordut waqt li tkun bilwieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn bilqiegħda.

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hrigt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasitrio). Jekk tohrog tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf ħudha minnufih u kellem lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasitrio qabel ma tohrog tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasitrio. Rasitrio mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasitrio mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħmel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

B'din il-medicina tista' thossok stordut. Jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasitrio

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasitrio hija pillola wahda kuljum.

Kif għandu jingħata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu din il-medicina mal-meraq tal-grejpfrut.

Jekk tiehu Rasitrio aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasitrio, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasitrio

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk ikun kwazi wasal il-hin tad-doża li jmissek għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan). Nies li jkolhom il-pessjoni tad-demmm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji rrappurtati b'Rasitrio huma:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- sturdament
- pressjoni baxxa tad-demmm
- nefha tal-idejn, ghekiesi u saqajn (edima periferali).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk iggarab dawn li ghejjin mal tibda t-trattament tieghek:

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasitrio. Pazjenti li ghandhom 65 sena jew aktar huma aktar suxxettibbli ghal effetti sekondarji marbuta ma' pressjoni baxxa. Fi provi klinici pressjoni baxxa sehhet b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdh Rasitrio milli f'dawk li kienu qed jiehdh biss kombinazzjonijiet b'zewg medicini ta' aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochlorothiazide jew amlodipine/hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 2).

L-effetti sekondarji li ghejjin, li jistghu jkunu serji, gew irrappurtati b' medicini li fihom aliskiren, amlodipine jew hydrochlorothiazide wanedhom.

Aliskiren

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi (frekwenza mhux maghrufa):

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000*). **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicċ jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta biex tiehu n-nifs, sturdament.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (sinjali ta' disturb fil-fwied).

Effetti sekondarji possibbli

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies*)

- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralgi)
- livell gholi ta' potassium fid-demmm
- sturdament.

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjal ta' reazzjonijiet allergiċi jew anġjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- problemi bil-kliwi li jinkludu indeboliment akut tal-kliwi (tnaqqis serju fl-awrina)
- nefha tal-idejn, għekiesi jew saqajn (edema periferali)
- reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekroliżi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-ħalq – ħmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- pressjoni tad-demmm baxxa
- palpitazzjonijiet
- sogħla
- ħakk, raxx bil-ħakk (urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh*)

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- anġjoedima (is-sintomi tagħha jistghu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, ħakk, horriqija jew nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ghajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm
- ħmura fil-ġilda (eritema).

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine wahdu, kienu rrapportati dawn li ġejjin:

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 minnies*)

- nġhas
- sturdament
- uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura)
- fwawar
- uġiġh fl-addome
- nawsja
- nefha fl-għekiesi
- nefha
- għeja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tiegħek).

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh*)

- nuqqas ta' rqad
- bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà)
- dipressjoni
- roġħda
- sens ta' toġhma mibdul
- tintilef minn sensik malajr, għal ftit ħin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza)

- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- telf ta' kulur fil-ġild
- ħruġ eċċessiv ta' ġħaraq
- ħakk; raxx
- raxx ġeneralizzat
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli
- buġħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturbi fl-ġhemil tal-awrina
- tġħaddi l-awrina bil-lejl
- tġħaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dġħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- zieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż.

Rari (*jistġħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- konfużjoni.

Rari ħafna (*jistġħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm u plejtlits fid-demm
- reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, ħorriqija, tbatija biex tieħu n-nifs jew biex tibla', sturdament
- livell ġħoli ta' zokkor fid-demm
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u ħabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tinsiz bis-sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- attakk tal-qalb
- tahbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini
- sogħla
- uġiġħ sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- disturb fil-fwied li jista' jseħħ flimkien ma' sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġħajnejn, jew awrina skura
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- angjoedima (diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, jew biex tibla' jew nefħa tal-wiċċ, idejn u saqajn, ġħajnejn, xufftejn u/jew ilsien)
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq; ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda b'nefħa jew tqaxxir; raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xufftejn, fl-ġħajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefħa prinċipalment tal-wiċċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, dan li ġej kien irrappurtat, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata permezz tad-dejta li hemm disponibbli:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell baxx ta' potassju fid-demm
- zieda fil-lipid fid-demm.

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10 min-nies*)

- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- livell baxx ta' manjesju fid-demm
- livell baxx ta' sodju fid-demm
- sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- nuqqas ta' aptit
- dardir u rimettar
- raxx bil-ħakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nnuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni.

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000 ruħ*)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taħt-il gilda)
- livell għoli ta' kalċju fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- burdata hażina (depressjoni)
- disturbi fl-irqad
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- tneħħim jew titrix
- disturb fil-vista
- taħbit tal-qalb mhux normali
- skonfort fiż-żaqq
- stitikezza
- dijarea
- disturbi fil-fwied li jista' jsew flimkien ma' sfurija fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- zieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- zokkor fl-awrina.

Rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10,000 ruħ*)

- deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- gilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- raxx, ħakk, ħobbejż, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- konfużjoni, gheja, għid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittieħed b'ħatf (alkalozi ipokloremika)
- diffikultà biex tiehu n-nifs flimkien ma' deni, soġħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- uġiġħ qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- raxx fil-wieċ, uġiġħ fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, gilda ħamra, nfafet fix-xofftejn fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- dghufija
- tbengil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- tnaqqis fil-vista jew ugigh f'ghajnejk minhabba pressjoni gholja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- mard gravi tal-gilda li jikkawza raxx, gilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-halq, gilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- spażmi fil-muskoli
- tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insufficjenza renali), dghufija (astenja)
- deni.

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellek lit-tabib tieghek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasitrio.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif tahzen Rasitrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahzen il-pilloli Rasitrio fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rasitrio

- Kull pillola Rasitrio miksija b'rita tat-300 mg/10 mg/25 mg fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate), 10 mg amlodipine (bħala besylate) u 25 mg hydrochlorothiazide. L-ingredjenti l-oħrajn huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide red (E172), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Rasitrio u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita Rasitrio tat-300 mg/10 mg/25 mg huma kannella, ovali, b'"VIV" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Rasitrio huwa wkoll disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28, 56, 98 pillola f'folji bil-kalendarju.

Huwa disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna bi 98 pillola (2 pakketti ta' 49) f'folji bil-kalendarju.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 jew 90 pillola f'folji.

Rasitrio huwa disponibbli f'pakketti li fihom 56x1 pilloli f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Disponibbli wkoll f'pakketti b'hafna li fihom 98x1 pilloli (2 pakketti ta' 49x1) f'folji mtaqqbin b'hafna dozi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjizek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sinjura elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati