

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Violet-witte, ovaalvormige convexe filmomhulde tablet met schuine randen, gegraveerd met “YIY” op de ene zijde and “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasitrio is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide tezamen gegeven bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasitrio is een tablet per dag.

Patiënten die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gebruiken met aparte tabletten, tezamen gegeven op dezelfde tijd van de dag kunnen worden omgezet naar een vaste combinatie tablet van Rasitrio die dezelfde dosis van de componenten bevat.

De vaste dosiscombinatie moet alleen worden gebruikt nadat een stabiel effect met de enkelvoudige componenten, gelijktijdig gegeven, is bereikt na dosistitratie. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Bijzondere patiëntgroepen

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er is bewijs van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan hypotensie in patiënten van 65 jaar of ouder behandeld met Rasitrio. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De aanbevolen startdosis van aliskiren bij deze groep patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Oudere patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder dient beperkt te worden tot patiënten bij wie controle van de bloeddruk is vastgesteld voor de vrije combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gelijktijdig gegeven zonder begeleidende veiligheidszorgen, in het bijzonder hypotensie. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Rasitrio met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Rasitrio dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. Er zijn geen doseringsaanbevelingen voor amlodipine vastgesteld bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasitrio bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasitrio dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Rasitrio (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere dihydropyridinederivaten, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasitrio worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met ieder antihypertensivum kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen. De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd indien gelijktijdige toediening absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van Rasitrio in patiënten van 65 jaar of ouder. Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn gevoeliger voor hypotensiegerelateerde bijwerkingen na behandeling met Rasitrio (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Geriatrische patiënten van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van Rasitrio bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasitrio kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasitrio wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasitrio mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasitrio gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Hypokaliëmie kan zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica ontwikkelen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omgekeerd werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren en ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van vooraanbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasitrio, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestopt voordat de bijnierschilddrievleesfunctie wordt getest.

Er is geen bewijs dat Rasitrio door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasitrio gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Er zijn geen gegevens bekend bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAAS werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasitrio wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Er is geen ervaring met de toediening van Rasitrio bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Gestoorte leverfunctie

Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasitrio aan patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij gebruik van amlodipine met voorzichtigheid worden behandeld.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen tijdens Rasitrio therapie nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van Rasitrio met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasitrio worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasitrio, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasitrio interacties

Een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met hypertensie liet geen klinisch relevante wijzigingen zien in de steady-state blootstelling (AUC) en $C_{\max}$ van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide vergeleken met de overeenkomstige tweevoudige therapieën.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de kaliumspiegels: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasitrio wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasitrio met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- *Dubbele RAAS blokkering*

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Sterke P-glycoproteïne (P-gp)- remmers*

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Rasitrio te worden ingenomen.

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- *P-gp interacties*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- *Matige P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- *Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels*

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voeding*

Van maaltijden (met een laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van geneesmiddelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp substraten of zwakke remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 inducerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Niet aanbevolen

- *Lithium*

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

- *Alcohol, barbituraten of narcotica*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie veroorzaken.

- *Amantadine*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

- *Antidiabetica (bv. insulinen en orale antidiabetica)*

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

- *Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden*

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

- *Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht*

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken*

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

- *Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

- *Bètablokkers en diazoxide*

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

- *Ionenwisselaarharsen*

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

- *Vitamine D en calciumzouten*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-geïnduceerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

- *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

- *Cytotoxica*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

- *Digoxine of andere digitalisglycosiden*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4).

- *Methyldopa*

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

- *Contrastmiddelen op basis van jodium*

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

- *Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)*

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasitrio voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasitrio niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Rasitrio mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasitrio is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasitrio dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasitrio tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasitrio gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasitrio.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag en hydrochloorthiazide 4 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden wanneer Rasitrio wordt gebruikt.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasitrio is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasitrio zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide. Veiligheidsinformatie voor Rasitrio bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen zijn met Rasitrio zijn hypotensie en duizeligheid. De bijwerkingen die vooraf werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasitrio (aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Rasitrio.

Tabel met de lijst van bijwerkingen:

De bijwerkingen van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Informatie over Rasitrio

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Duizeligheid

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De incidentie van perifeer oedeem voor Rasitrio in een dubbelblinde, actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 7,1% vergeleken met 8,0% voor aliskiren/amlodipine, 4,1% voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 2,0% voor aliskiren/hydrochloorthiazide tweevoudige combinaties.

De incidentie van iedere bijwerking, potentieel gerelateerd aan hypotensie in een actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten ≥ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasitrio kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken: In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaperigheid, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
Zelden	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthetie, paresthesie
Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Palpaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, rinitis
Zeer zelden	Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid
Soms	Overgeven, dyspepsie, veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie), droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, purpura, ontkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
Zeer zelden	Angio-oedeem, multiform erytheem, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Zwelling van de enkel
Soms	Gewrichtspijn, myalgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen frequentie van urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Oedeem, vermoeidheid
Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	
Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere doses dan die in Rasitrio. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie
Vaak	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Visusstoornis
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag
Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend	Spierspasme
-------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
-------------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Impotentie
------	------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend	Asthenie, koorts
-------------	------------------

Onderzoeken

Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden
Zelden	Glycosurie

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering voor Rasitrio is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasitrio, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers; ATC-code C09XA54

Rasitrio combineert drie antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumkanaalblokkers en hydrochloorthiazide, dat behoort tot de klasse van de thiazidediuretica. Gecombineerd resulteren de geconsolideerde effecten van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, calciumkanaalgemedieerde vasodilatatie en natriumchloride-excretie in een grotere verlaging van de bloeddruk dan de overeenkomstige tweevoudige combinaties.

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Bij hypertensieve patiënten gaf toediening van Rasitrio eenmaal daags klinisch betekenisvolle dalingen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk, die aanhielden tijdens het volledige 24-uursdosisinterval. De grotere verlaging van de bloeddruk voor Rasitrio ten opzichte van iedere tweevoudige combinatie werd bij de ambulante 24-uursbloeddrukmeting ieder uur gezien, inclusief de vroege ochtenduren.

Rasitrio is bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie bij 1181 patiënten van wie 773 geassocieerd waren als matig hypertensief (msSBP 160-180 mmHg) en 408 als ernstig hypertensief (msSBP >180 mmHg) op baseline. Een groot aantal patiënten was zwaarlijvig (49%) en meer dan 14% van de totale populatie had diabetes. Gedurende de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandeling kregen de patiënten de drievoudige combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), of tweevoudige combinaties van aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) en amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patiënten werden geforceerd getitreerd naar hogere doses na 4 weken voor een aanvullende dubbelblinde behandeling van 4 weken met aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg en amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

In deze studie liet Rasitrio bij een dosis van 300/10/25 mg statistisch significante gemiddelde bloeddrukverlagingen zien (systolisch/diastolisch) vanaf baseline van 37,9/20,6 mmHg vergeleken met 31,4/18,0 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 30,8/17,0 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie. Bij patiënten met ernstige hypertensie (SBP $\geq$ 180 mmHg) was de reductie in bloeddruk vanaf baseline voor Rasitrio en de tweevoudige combinaties respectievelijk 49,5/22,5 mmHg vergeleken met 38,1/17,6 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 39,9/17,8 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg). In een subset van 588 patiënten waarin patiënten >65 jaar nauwelijks vertegenwoordigd waren en diegenen in de leeftijd >75 jaar zeer weinig vertegenwoordigd waren, veroorzaakte de combinatie van aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (300/10/25 mg) een systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlaging van 39,7/21,1 mmHg vanaf baseline, vergeleken met 31,3/18,74 mmHg voor aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg voor aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 29,2/16,4 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) (de subset vertegenwoordigt patiënten zonder afwijkende metingen, gedefinieerd als een verschil tussen systolische bloeddruk (SBP) metingen $\geq$ 10 mmHg op baseline of eindpunt). Het effect van Rasitrio werd reeds een week na initiatie van de therapie gezien. Het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, body-mass index en met overgewicht geassocieerde aandoeningen (metabool syndroom en diabetes).

Rasitrio werd geassocieerd met een significante verlaging van de renineactiviteit in plasma (PRA) (-34%) vanaf baseline terwijl de tweevoudige combinatie van amlodipine met hydrochloorthiazide de PRA deed toenemen (+170%). De klinische implicaties van de verschillen in effect op de PRA zijn op dit moment onbekend.

In een 28 tot 54 weken durende open-label veiligheidsstudie werd werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt en liet Rasitrio gemiddelde bloeddrukverlagingen (systolisch/diastolisch) zien van 37,3/21,8 mmHg tijdens 28 tot 54 weken behandeling bij een dosis van 300/10/25 mg. De werkzaamheid van Rasitrio werd gehandhaafd tijdens een jaar behandeling, zonder bewijs van verlies van effect.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 36 weken bij oudere patiënten bij wie de bloeddruk niet gecontroleerd werd met aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), werd klinisch betekenisvolle verdere bloeddrukverlaging gezien bij het eindpunt op week 36 voor patiënten die Rasitrio toegediend kregen bij een dosis van 300/10/25 mg (van verlagingen in msSBP/msDBP van 15,0/8,6 mmHg op week 22 tot verlagingen van 30,8/14,1 mmHg op het eindpunt op week 36).

Rasitrio is toegediend aan meer dan 1155 patiënten in afgeronde klinische onderzoeken, onder wie 182 patiënten gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasitrio werd goed getolereerd bij doses tot 300 mg/10 mg/25 mg met een totale incidentie van bijwerkingen gelijk aan de overeenkomstige tweevoudige combinaties, behalve voor symptomatische hypotensie. De incidentie van bijwerkingen die potentieel gerelateerd zijn aan hypotensie in een gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd (uitgezonderd symptomatische hypotensie), body-mass index, ras of etnische achtergrond. Bijwerkingen waren in het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten van >75 jaar of patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Stopzetten van de behandeling als gevolg van een klinische bijwerking vond plaats bij 3,6% van de patiënten behandeld met Rasitrio versus 2,4% met aliskiren/amlodipine, 0,7% met aliskiren/hydrochloorthiazide en 2,7% met amlodipine/hydrochloorthiazide.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve geriatrische patiënten van 65 jaar of ouder en geriatrische patiënten van 75 jaar of ouder (30%) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (<1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36-weken durende studie met daarin 820 patiënten met ischemische linkerventrikel dysfunctie, werden geen veranderingen waargenomen in de ventriculaire remodeling zoals beoordeeld door het linkerventrikel eindsystolisch volume bij aliskiren in vergelijking met placebo in aanvulling op de achtergrondtherapie.

De gecombineerde cijfers van cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, recidiverende hartaanval, beroerte en plotselinge dood ondanks reanimatie waren vergelijkbaar in de aliskirengroep en de placebogroep. Echter, bij patiënten behandeld met aliskiren was er een significant hogere mate van hyperkaliëmie, hypotensie en een nierfunctiestoornis in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,11 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,00, 1,23, tweezijdig p=0,05). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (37,9% versus 30,2%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,0% versus 12,1%), hyperkaliëmie (38,9% versus 28,8%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,7% versus 16,2%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,6%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasitrio remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblockers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dp/dt of van de linkerventrikel-einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosist bereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablockers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablockers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblockers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblocker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasitrio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide werden piekconcentraties voor aliskiren bereikt binnen 1-2 uur, voor amlodipine binnen 8 uur en voor hydrochloorthiazide binnen 2-3 uur. De snelheid en mate van absorptie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide na toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie zijn gelijk aan toediening in de individuele toedieningsvormen.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300/10/25 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Voedsel had geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine of hydrochloorthiazide bij de tablet met de vaste dosiscombinatie.

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie (van 6-17 jaar oud) met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De beschikbare gegevens hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.1).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 95% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u).

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Lineariteit

Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Speciale patiëntgroepen

Rasitrio is een effectieve antihypertensieve behandeling voor toediening eenmaal daags bij volwassen patiënten, ongeacht geslacht, leeftijd, body-mass index en etnische achtergrond.

Gestoorde nierfunctie

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en $C_{\max}$ van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van $C_{\max}$ van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie

Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt uitgescheiden, heeft de nierfunctie een duidelijk effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide. Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

Gestoorde leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de systemische blootstelling na toediening van Rasitrio bij geriatrische patiënten. Bij toediening van alleen aliskiren is de AUC bij geriatrische proefpersonen (>65 jaar) 50% hoger dan bij jonge proefpersonen. De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij geriatrische patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar en ouder en uiterste voorzichtigheid bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van hydrochloorthiazide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten (leeftijd lager dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Rasitrio is niet onderzocht. Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine

Er zijn geen niet-klinische studies naar de toxicologie van Rasitrio alleen uitgevoerd omdat deze studies al zijn uitgevoerd voor de individuele componenten.

De toxiciteitsprofielen van de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine zijn goed gekarakteriseerd in preklinische studies. Beide combinaties werden in het algemeen goed verdragen door ratten. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit waren consistent met de bevindingen bij gebruik van de individuele componenten.

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesluis die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten in vitro genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van muizen en ratten van beide geslachten in onderzoeken waarin deze soorten via hun dieet werden blootgesteld aan doses tot respectievelijk 100 en 4 mg/kg/dag, voor paring en tijdens dracht. Deze doses van hydrochloorthiazide in muizen en ratten vertegenwoordigen respectievelijk 19 en 1,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis, gebaseerd op mg/m². (Berekeningen met aanname van een orale dosis van 25 mg/dag en een patiënt van 60 kg.)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
2 jaar

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
2 jaar

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/001-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2011
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtroze, ovaalvormige convexe filmomhulde tablet met schuine randen, gegraveerd met “LIL” op de ene zijde and “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasitrio is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide tezamen gegeven bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasitrio is een tablet per dag.

Patiënten die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gebruiken met aparte tabletten, tezamen gegeven op dezelfde tijd van de dag kunnen worden omgezet naar een vaste combinatie tablet van Rasitrio die dezelfde dosis van de componenten bevat.

De vaste dosiscombinatie moet alleen worden gebruikt nadat een stabiel effect met de enkelvoudige componenten, gelijktijdig gegeven, is bereikt na dosistitratie. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Bijzondere patiëntgroepen

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er is bewijs van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan hypotensie in patiënten van 65 jaar of ouder behandeld met Rasitrio. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De aanbevolen startdosis van aliskiren bij deze groep patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder dient beperkt te worden tot patiënten bij wie controle van de bloeddruk is vastgesteld voor de vrije combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gelijktijdig gegeven zonder begeleidende veiligheidszorgen, in het bijzonder hypotensie. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Rasitrio met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Rasitrio dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. Er zijn geen doseringsaanbevelingen voor amlodipine vastgesteld bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasitrio bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasitrio dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Rasitrio (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere dihydropyridinederivaten, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasitrio worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met ieder antihypertensivum kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen. De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd indien gelijktijdige toediening absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van Rasitrio in patiënten van 65 jaar of ouder. Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn gevoeliger voor hypotensiegerelateerde bijwerkingen na behandeling met Rasitrio (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Geriatrische patiënten van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van Rasitrio bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasitrio kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasitrio wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasitrio mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasitrio gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Hypokaliëmie kan zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica ontwikkelen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omgekeerd werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren en ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van vooraftbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasitrio, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestopt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt getest.

Er is geen bewijs dat Rasitrio door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasitrio gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Er zijn geen gegevens bekend bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAAS werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasitrio wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Er is geen ervaring met de toediening van Rasitrio bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Gestoorte leverfunctie

Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasitrio aan patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij gebruik van amlodipine met voorzichtigheid worden behandeld.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen tijdens Rasitrio therapie nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van Rasitrio met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasitrio worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasitrio, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasitrio interacties

Een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met hypertensie liet geen klinisch relevante wijzigingen zien in de steady-state blootstelling (AUC) en $C_{\max}$ van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide vergeleken met de overeenkomstige tweevoudige therapieën.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de kaliumspiegels: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasitrio wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasitrio met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- *Dubbele RAAS blokkering*

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Sterke P-glycoproteïne (P-gp)- remmers*

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Rasitrio te worden ingenomen.

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- *P-gp interacties*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- *Matige P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- *Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels*

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voeding*

Van maaltijden (met een laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van geneesmiddelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp substraten of zwakke remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 inducerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Niet aanbevolen

- *Lithium*

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

- *Alcohol, barbituraten of narcotica*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie veroorzaken.

- *Amantadine*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

- *Antidiabetica (bv. insulinen en orale antidiabetica)*

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

- *Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden*

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

- *Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht*

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken*

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

- *Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

- *Bètablokkers en diazoxide*

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

- *Ionenwisselaarharsen*

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

- *Vitamine D en calciumzouten*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-geïnduceerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

- *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

- *Cytotoxica*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

- *Digoxine of andere digitalisglycosiden*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4).

- *Methyldopa*

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

- *Contrastmiddelen op basis van jodium*

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

- *Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)*

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasitrio voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasitrio niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Rasitrio mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasitrio is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasitrio dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasitrio tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasitrio gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasitrio.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag en hydrochloorthiazide 4 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden wanneer Rasitrio wordt gebruikt.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasitrio is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasitrio zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide. Veiligheidsinformatie voor Rasitrio bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen zijn met Rasitrio zijn hypotensie en duizeligheid. De bijwerkingen die vooraf werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasitrio (aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Rasitrio.

Tabel met de lijst van bijwerkingen:

De bijwerkingen van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Informatie over Rasitrio

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Duizeligheid

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De incidentie van perifeer oedeem voor Rasitrio in een dubbelblinde, actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 7,1% vergeleken met 8,0% voor aliskiren/amlodipine, 4,1% voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 2,0% voor aliskiren/hydrochloorthiazide tweevoudige combinaties.

De incidentie van iedere bijwerking, potentieel gerelateerd aan hypotensie in een actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten ≥ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasitrio kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken: In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaperigheid, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
Zelden	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthetie, paresthesie
Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Palpaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, rinitis
Zeer zelden	Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid
Soms	Overgeven, dyspepsie, veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie), droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, purpura, ontkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
Zeer zelden	Angio-oedeem, multiform erytheem, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Zwelling van de enkel
Soms	Gewrichtspijn, myalgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen frequentie van urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Oedeem, vermoeidheid
Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	
Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere doses dan die in Rasitrio. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie
Vaak	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Visusstoornis
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag
Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend	Spierspasme
-------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
-------------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Impotentie
------	------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend	Asthenie, koorts
-------------	------------------

Onderzoeken

Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden
Zelden	Glycosurie

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering voor Rasitrio is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitaalglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasitrio, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers; ATC-code C09XA54

Rasitrio combineert drie antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumkanaalblockers en hydrochloorthiazide, dat behoort tot de klasse van de thiazidediuretica. Gecombineerd resulteren de geconsolideerde effecten van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, calciumkanaalgemedieerde vasodilatatie en natriumchloride-excretie in een grotere verlaging van de bloeddruk dan de overeenkomstige tweevoudige combinaties.

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Bij hypertensieve patiënten gaf toediening van Rasitrio eenmaal daags klinisch betekenisvolle dalingen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk die aanhielden tijdens het volledige 24-uursdosisinterval. De grotere verlaging van de bloeddruk voor Rasitrio ten opzichte van iedere tweevoudige combinatie werd bij de ambulante 24-uursbloeddrukmeting ieder uur gezien, inclusief de vroege ochtenduren.

Rasitrio is bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie bij 1181 patiënten van wie 773 geassocieerd waren als matig hypertensief (msSBP 160-180 mmHg) en 408 als ernstig hypertensief (msSBP >180 mmHg) op baseline. Een groot aantal patiënten was zwaarlijvig (49%) en meer dan 14% van de totale populatie had diabetes. Gedurende de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandeling kregen de patiënten de drievoudige combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), of tweevoudige combinaties van aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) en amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patiënten werden geforceerd getitreerd naar hogere doses na 4 weken voor een aanvullende dubbelblinde behandeling van 4 weken met aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg en amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

In deze studie liet Rasitrio bij een dosis van 300/10/25 mg statistisch significante gemiddelde bloeddrukverlagingen zien (systolisch/diastolisch) vanaf baseline van 37,9/20,6 mmHg vergeleken met 31,4/18,0 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 30,8/17,0 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie. Bij patiënten met ernstige hypertensie (SBP $\geq$ 180 mmHg) was de reductie in bloeddruk vanaf baseline voor Rasitrio en de tweevoudige combinaties respectievelijk 49,5/22,5 mmHg vergeleken met 38,1/17,6 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 39,9/17,8 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg). In een subset van 588 patiënten waarin patiënten >65 jaar nauwelijks vertegenwoordigd waren en diegenen in de leeftijd >75 jaar zeer weinig vertegenwoordigd waren, veroorzaakte de combinatie van aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (300/10/25 mg) een systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlaging van 39,7/21,1 mmHg vanaf baseline, vergeleken met 31,3/18,74 mmHg voor aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg voor aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 29,2/16,4 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) (de subset vertegenwoordigt patiënten zonder afwijkende metingen, gedefinieerd als een verschil tussen systolische bloeddruk (SBP) metingen $\geq$ 10 mmHg op baseline of eindpunt). Het effect van Rasitrio werd reeds een week na initiatie van de therapie gezien. Het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, body-mass index en met overgewicht geassocieerde aandoeningen (metabool syndroom en diabetes).

Rasitrio werd geassocieerd met een significante verlaging van de renineactiviteit in plasma (PRA) (-34%) vanaf baseline terwijl de tweevoudige combinatie van amlodipine met hydrochloorthiazide de PRA deed toenemen (+170%). De klinische implicaties van de verschillen in effect op de PRA zijn op dit moment onbekend.

In een 28 tot 54 weken durende open-label veiligheidsstudie werd werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt en liet Rasitrio gemiddelde bloeddrukverlagingen (systolisch/diastolisch) zien van 37,3/21,8 mmHg tijdens 28 tot 54 weken behandeling bij een dosis van 300/10/25 mg. De werkzaamheid van Rasitrio werd gehandhaafd tijdens een jaar behandeling, zonder bewijs van verlies van effect.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 36 weken bij oudere patiënten bij wie de bloeddruk niet gecontroleerd werd met aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), werd klinisch betekenisvolle verdere bloeddrukverlaging gezien bij het eindpunt op week 36 voor patiënten die Rasitrio toegediend kregen bij een dosis van 300/10/25 mg (van verlagingen in msSBP/msDBP van 15,0/8,6 mmHg op week 22 tot verlagingen van 30,8/14,1 mmHg op het eindpunt op week 36).

Rasitrio is toegediend aan meer dan 1155 patiënten in afgeronde klinische onderzoeken, onder wie 182 patiënten gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasitrio werd goed getolereerd bij doses tot 300 mg/10 mg/25 mg met een totale incidentie van bijwerkingen gelijk aan de overeenkomstige tweevoudige combinaties, behalve voor symptomatische hypotensie. De incidentie van bijwerkingen die potentieel gerelateerd zijn aan hypotensie in een gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd (uitgezonderd symptomatische hypotensie), body-mass index, ras of etnische achtergrond. Bijwerkingen waren in het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten van >75 jaar of patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Stopzetten van de behandeling als gevolg van een klinische bijwerking vond plaats bij 3,6% van de patiënten behandeld met Rasitrio versus 2,4% met aliskiren/amlodipine, 0,7% met aliskiren/hydrochloorthiazide en 2,7% met amlodipine/hydrochloorthiazide.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve geriatrische patiënten van 65 jaar of ouder en geriatrische patiënten van 75 jaar of ouder (30%) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (<1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36-weken durende studie met daarin 820 patiënten met ischemische linkerventrikel dysfunctie, werden geen veranderingen waargenomen in de ventriculaire remodeling zoals beoordeeld door het linkerventrikel eindsystolisch volume bij aliskiren in vergelijking met placebo in aanvulling op de achtergrondtherapie.

De gecombineerde cijfers van cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, recidiverende hartaanval, beroerte en plotselinge dood ondanks reanimatie waren vergelijkbaar in de aliskirengroep en de placebogroep. Echter, bij patiënten behandeld met aliskiren was er een significant hogere mate van hyperkaliëmie, hypotensie en een nierfunctiestoornis in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,11 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,00, 1,23, tweezijdig p=0,05). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (37,9% versus 30,2%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,0% versus 12,1%), hyperkaliëmie (38,9% versus 28,8%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,7% versus 16,2%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,6%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasitrio remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblockers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dp/dt of van de linkerventrikel-einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosistoebereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablockers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablockers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblockers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblocker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmaprenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasitrio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide werden piekconcentraties voor aliskiren bereikt binnen 1-2 uur, voor amlodipine binnen 8 uur en voor hydrochloorthiazide binnen 2-3 uur. De snelheid en mate van absorptie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide na toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie zijn gelijk aan toediening in de individuele toedieningsvormen.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300/10/25 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Voedsel had geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine of hydrochloorthiazide bij de tablet met de vaste dosiscombinatie.

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie (van 6-17 jaar oud) met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De beschikbare gegevens hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 95% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u).

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Lineariteit

Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Speciale patiëntgroepen

Rasitrio is een effectieve antihypertensieve behandeling voor toediening eenmaal daags bij volwassen patiënten, ongeacht geslacht, leeftijd, body-mass index en etnische achtergrond.

Gestoorde nierfunctie

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie

Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt uitgescheiden, heeft de nierfunctie een duidelijk effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide. Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

Gestoorde leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de systemische blootstelling na toediening van Rasitrio bij geriatrische patiënten. Bij toediening van alleen aliskiren is de AUC bij geriatrische proefpersonen (>65 jaar) 50% hoger dan bij jonge proefpersonen. De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij geriatrische patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar en ouder en uiterste voorzichtigheid bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van hydrochloorthiazide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten (leeftijd lager dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Rasitrio is niet onderzocht. Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine

Er zijn geen niet-klinische studies naar de toxicologie van Rasitrio alleen uitgevoerd omdat deze studies al zijn uitgevoerd voor de individuele componenten.

De toxiciteitsprofielen van de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine zijn goed gekarakteriseerd in preklinische studies. Beide combinaties werden in het algemeen goed verdragen door ratten. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit waren consistent met de bevindingen bij gebruik van de individuele componenten.

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten in vitro genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van muizen en ratten van beide geslachten in onderzoeken waarin deze soorten via hun dieet werden blootgesteld aan doses tot respectievelijk 100 en 4 mg/kg/dag, voor paring en tijdens dracht. Deze doses van hydrochloorthiazide in muizen en ratten vertegenwoordigen respectievelijk 19 en 1,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis, gebaseerd op mg/m². (Berekeningen met aanname van een orale dosis van 25 mg/dag en een patiënt van 60 kg.)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
2 jaar

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
2 jaar

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/013-024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2011
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Licht oranjebruin, ovaalvormige convexe filmomhulde tablet met schuine randen, gegraveerd met “OIO” op de ene zijde and “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasitrio is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide tezamen gegeven bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasitrio is een tablet per dag.

Patiënten die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gebruiken met aparte tabletten, tezamen gegeven op dezelfde tijd van de dag kunnen worden omgezet naar een vaste combinatie tablet van Rasitrio die dezelfde dosis van de componenten bevat.

De vaste dosiscombinatie moet alleen worden gebruikt nadat een stabiel effect met de enkelvoudige componenten, gelijktijdig gegeven, is bereikt na dosistitratie. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Bijzondere patiëntgroepen

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er is bewijs van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan hypotensie in patiënten van 65 jaar of ouder behandeld met Rasitrio. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De aanbevolen startdosis van aliskiren bij deze groep patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhogen van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Oudere patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder dient beperkt te worden tot patiënten bij wie controle van de bloeddruk is vastgesteld voor de vrije combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gelijktijdig gegeven zonder begeleidende veiligheidszorgen, in het bijzonder hypotensie. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met met anurie en bij patiënten een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Rasitrio met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Rasitrio dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. Er zijn geen doseringsaanbevelingen voor amlodipine vastgesteld bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasitrio bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasitrio dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Rasitrio (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere dihydropyridinederivaten, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasitrio worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met ieder antihypertensivum kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen. De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd indien gelijktijdige toediening absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van Rasitrio in patiënten van 65 jaar of ouder. Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn gevoeliger voor hypotensiegerelateerde bijwerkingen na behandeling met Rasitrio (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Geriatrische patiënten van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van Rasitrio bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasitrio kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasitrio wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasitrio mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasitrio gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Hypokaliëmie kan zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica ontwikkelen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omgekeerd werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren en ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van vooraanbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasitrio, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestopt voordat de bijnierschilddrievormig functie wordt getest.

Er is geen bewijs dat Rasitrio door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasitrio gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Er zijn geen gegevens bekend bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAAS werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasitrio wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Er is geen ervaring met de toediening van Rasitrio bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Gestoorte leverfunctie

Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasitrio aan patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij gebruik van amlodipine met voorzichtigheid worden behandeld.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen tijdens Rasitrio therapie nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van Rasitrio met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisposeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasitrio worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasitrio, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasitrio interacties

Een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met hypertensie liet geen klinisch relevante wijzigingen zien in de steady-state blootstelling (AUC) en C_{max} van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide vergeleken met de overeenkomstige tweevoudige therapieën.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de kaliumspiegels: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasitrio wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasitrio met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- *Dubbele RAAS blokkering*

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Sterke P-glycoproteïne (P-gp)- remmers*

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Rasitrio te worden ingenomen.

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- *P-gp interacties*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- *Matige P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- *Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels*

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voeding*

Van maaltijden (met een laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van geneesmiddelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp substraten of zwakke remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 inducerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Niet aanbevolen

- *Lithium*

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

- *Alcohol, barbituraten of narcotica*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie veroorzaken.

- *Amantadine*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

- *Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)*

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

- *Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden*

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

- *Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht*

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken*

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

- *Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

- *Bètablokkers en diazoxide*

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

- *Ionenwisselaarharsen*

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

- *Vitamine D en calciumzouten*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-geïndiceerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

- *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

- *Cytotoxica*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

- *Digoxine of andere digitalisglycosiden*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4).

- *Methyldopa*

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

- *Contrastmiddelen op basis van jodium*

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

- *Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)*

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasitrio voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasitrio niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Rasitrio mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasitrio is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasitrio dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasitrio tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasitrio gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasitrio.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag en hydrochloorthiazide 4 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden wanneer Rasitrio wordt gebruikt.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasitrio is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasitrio zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide. Veiligheidsinformatie voor Rasitrio bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen zijn met Rasitrio zijn hypotensie en duizeligheid. De bijwerkingen die vooraf werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasitrio (aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Rasitrio.

Tabel met de lijst van bijwerkingen:

De bijwerkingen van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Informatie over Rasitrio

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Duizeligheid

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De incidentie van perifeer oedeem voor Rasitrio in een dubbelblinde, actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 7,1% vergeleken met 8,0% voor aliskiren/amlodipine, 4,1% voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 2,0% voor aliskiren/hydrochloorthiazide tweevoudige combinaties.

De incidentie van iedere bijwerking, potentieel gerelateerd aan hypotensie in een actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten ≥ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasitrio kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmselselaandoeningen	
Vaak	Diarrée
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidselaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken: In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaperigheid, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
Zelden	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthetie, paresthesie
Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Palpaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, rinitis
Zeer zelden	Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid
Soms	Overgeven, dyspepsie, veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie), droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, purpura, ontkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
Zeer zelden	Angio-oedeem, multiform erytheem, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Zwelling van de enkel
Soms	Gewrichtspijn, myalgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen frequentie van urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Oedeem, vermoeidheid
Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	
Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere doses dan die in Rasitrio. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie
Vaak	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Visusstoornis
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag
Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend	Spierspasme
-------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
-------------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Impotentie
------	------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend	Asthenie, koorts
-------------	------------------

Onderzoeken

Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden
Zelden	Glycosurie

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering voor Rasitrio is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasitrio, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers; ATC-code C09XA54

Rasitrio combineert drie antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumkanaalblokkers en hydrochloorthiazide, dat behoort tot de klasse van de thiazidediuretica. Gecombineerd resulteren de geconsolideerde effecten van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, calciumkanaalgemedieerde vasodilatatie en natriumchloride-excretie in een grotere verlaging van de bloeddruk dan de overeenkomstige tweevoudige combinaties.

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Bij hypertensieve patiënten gaf toediening van Rasitrio eenmaal daags klinisch betekenisvolle dalingen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk, die aanhielden tijdens het volledige 24-uursdosisinterval. De grotere verlaging van de bloeddruk voor Rasitrio ten opzichte van iedere tweevoudige combinatie werd bij de ambulante 24-uursbloeddrukmeting ieder uur gezien, inclusief de vroege ochtenduren.

Rasitrio is bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie bij 1181 patiënten van wie 773 geassocieerd waren als matig hypertensief (msSBP 160-180 mmHg) en 408 als ernstig hypertensief (msSBP >180 mmHg) op baseline. Een groot aantal patiënten was zwaarlijvig (49%) en meer dan 14% van de totale populatie had diabetes. Gedurende de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandeling kregen de patiënten de drievoudige combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), of tweevoudige combinaties van aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) en amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patiënten werden geforceerd getitreerd naar hogere doses na 4 weken voor een aanvullende dubbelblinde behandeling van 4 weken met aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg en amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

In deze studie liet Rasitrio bij een dosis van 300/10/25 mg statistisch significante gemiddelde bloeddrukverlagingen zien (systolisch/diastolisch) vanaf baseline van 37,9/20,6 mmHg vergeleken met 31,4/18,0 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 30,8/17,0 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie. Bij patiënten met ernstige hypertensie (SBP $\geq$ 180 mmHg) was de reductie in bloeddruk vanaf baseline voor Rasitrio en de tweevoudige combinaties respectievelijk 49,5/22,5 mmHg vergeleken met 38,1/17,6 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 39,9/17,8 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg). In een subset van 588 patiënten waarin patiënten >65 jaar nauwelijks vertegenwoordigd waren en diegenen in de leeftijd >75 jaar zeer weinig vertegenwoordigd waren, veroorzaakte de combinatie van aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (300/10/25 mg) een systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlaging van 39,7/21,1 mmHg vanaf baseline, vergeleken met 31,3/18,74 mmHg voor aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg voor aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 29,2/16,4 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) (de subset vertegenwoordigt patiënten zonder afwijkende metingen, gedefinieerd als een verschil tussen systolische bloeddruk (SBP) metingen $\geq$ 10 mmHg op baseline of eindpunt). Het effect van Rasitrio werd reeds een week na initiatie van de therapie gezien. Het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, body-mass index en met overgewicht geassocieerde aandoeningen (metabool syndroom en diabetes).

Rasitrio werd geassocieerd met een significante verlaging van de renineactiviteit in plasma (PRA) (-34%) vanaf baseline terwijl de tweevoudige combinatie van amlodipine met hydrochloorthiazide de PRA deed toenemen (+170%). De klinische implicaties van de verschillen in effect op de PRA zijn op dit moment onbekend.

In een 28 tot 54 weken durende open-label veiligheidsstudie werd werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt en liet Rasitrio gemiddelde bloeddrukverlagingen (systolisch/diastolisch) zien van 37,3/21,8 mmHg tijdens 28 tot 54 weken behandeling bij een dosis van 300/10/25 mg. De werkzaamheid van Rasitrio werd gehandhaafd tijdens een jaar behandeling, zonder bewijs van verlies van effect.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 36 weken bij oudere patiënten bij wie de bloeddruk niet gecontroleerd werd met aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), werd klinisch betekenisvolle verdere bloeddrukverlaging gezien bij het eindpunt op week 36 voor patiënten die Rasitrio toegediend kregen bij een dosis van 300/10/25 mg (van verlagingen in msSBP/msDBP van 15,0/8,6 mmHg op week 22 tot verlagingen van 30,8/14,1 mmHg op het eindpunt op week 36).

Rasitrio is toegediend aan meer dan 1155 patiënten in afgeronde klinische onderzoeken, onder wie 182 patiënten gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasitrio werd goed getolereerd bij doses tot 300 mg/10 mg/25 mg met een totale incidentie van bijwerkingen gelijk aan de overeenkomstige tweevoudige combinaties, behalve voor symptomatische hypotensie. De incidentie van bijwerkingen die potentieel gerelateerd zijn aan hypotensie in een gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd (uitgezonderd symptomatische hypotensie), body-mass index, ras of etnische achtergrond. Bijwerkingen waren in het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten van >75 jaar of patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Stopzetten van de behandeling als gevolg van een klinische bijwerking vond plaats bij 3,6% van de patiënten behandeld met Rasitrio versus 2,4% met aliskiren/amlodipine, 0,7% met aliskiren/hydrochloorthiazide en 2,7% met amlodipine/hydrochloorthiazide.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve geriatrische patiënten van 65 jaar of ouder en geriatrische patiënten van 75 jaar of ouder (30%) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (<1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36-weken durende studie met daarin 820 patiënten met ischemische linkerventrikel dysfunctie, werden geen veranderingen waargenomen in de ventriculaire remodeling zoals beoordeeld door het linkerventrikel eindsystolisch volume bij aliskiren in vergelijking met placebo in aanvulling op de achtergrondtherapie.

De gecombineerde cijfers van cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, recidiverende hartaanval, beroerte en plotselinge dood ondanks reanimatie waren vergelijkbaar in de aliskirengroep en de placebogroep. Echter, bij patiënten behandeld met aliskiren was er een significant hogere mate van hyperkaliëmie, hypotensie en een nierfunctiestoornis in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,11 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,00, 1,23, tweezijdig p=0,05). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (37,9% versus 30,2%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,0% versus 12,1%), hyperkaliëmie (38,9% versus 28,8%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,7% versus 16,2%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,6%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasitrio remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblockers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dp/dt of van de linkerventrikel-einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosistoebereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablockers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablockers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblockers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblocker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasitrio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide werden piekconcentraties voor aliskiren bereikt binnen 1-2 uur, voor amlodipine binnen 8 uur en voor hydrochloorthiazide binnen 2-3 uur. De snelheid en mate van absorptie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide na toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie zijn gelijk aan toediening in de individuele toedieningsvormen.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300/10/25 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Voedsel had geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine of hydrochloorthiazide bij de tablet met de vaste dosiscombinatie.

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie (van 6-17 jaar oud) met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De beschikbare gegevens hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.1).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 95% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u).

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Lineariteit

Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Speciale patiëntgroepen

Rasitrio is een effectieve antihypertensieve behandeling voor toediening eenmaal daags bij volwassen patiënten, ongeacht geslacht, leeftijd, body-mass index en etnische achtergrond.

Gestoorde nierfunctie

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en $C_{\max}$ van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van $C_{\max}$ van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie

Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt uitgescheiden, heeft de nierfunctie een duidelijk effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide. Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

Gestoorde leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de systemische blootstelling na toediening van Rasitrio bij geriatrische patiënten. Bij toediening van alleen aliskiren is de AUC bij geriatrische proefpersonen (>65 jaar) 50% hoger dan bij jonge proefpersonen. De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij geriatrische patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar en ouder en uiterste voorzichtigheid bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van hydrochloorthiazide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten (leeftijd lager dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Rasitrio is niet onderzocht. Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine

Er zijn geen niet-klinische studies naar de toxicologie van Rasitrio alleen uitgevoerd omdat deze studies al zijn uitgevoerd voor de individuele componenten.

De toxiciteitsprofielen van de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine zijn goed gekarakteriseerd in preklinische studies. Beide combinaties werden in het algemeen goed verdragen door ratten. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit waren consistent met de bevindingen bij gebruik van de individuele componenten.

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten in vitro genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van muizen en ratten van beide geslachten in onderzoeken waarin deze soorten via hun dieet werden blootgesteld aan doses tot respectievelijk 100 en 4 mg/kg/dag, voor paring en tijdens dracht. Deze doses van hydrochloorthiazide in muizen en ratten vertegenwoordigen respectievelijk 19 en 1,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis, gebaseerd op mg/m². (Berekeningen met aanname van een orale dosis van 25 mg/dag en een patiënt van 60 kg.)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
2 jaar

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
2 jaar

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/025-036

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2011
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 10 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtrode, ovaalvormige convexe filmomhulde tablet met schuine randen, gegraveerd met “UIU” op de ene zijde and “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasitrio is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide tezamen gegeven bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasitrio is een tablet per dag.

Patiënten die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gebruiken met aparte tabletten, tezamen gegeven op dezelfde tijd van de dag kunnen worden omgezet naar een vaste combinatie tablet van Rasitrio die dezelfde dosis van de componenten bevat.

De vaste dosiscombinatie moet alleen worden gebruikt nadat een stabiel effect met de enkelvoudige componenten, gelijktijdig gegeven, is bereikt na dosistitratie. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Bijzondere patiëntgroepen

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er is bewijs van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan hypotensie in patiënten van 65 jaar of ouder behandeld met Rasitrio. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De aanbevolen startdosis van aliskiren bij deze groep patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Oudere patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder dient beperkt te worden tot patiënten bij wie controle van de bloeddruk is vastgesteld voor de vrije combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gelijktijdig gegeven zonder begeleidende veiligheidszorgen, in het bijzonder hypotensie. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Rasitrio met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Rasitrio dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. Er zijn geen doseringsaanbevelingen voor amlodipine vastgesteld bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasitrio bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasitrio dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Rasitrio (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere dihydropyridinederivaten, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasitrio worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met ieder antihypertensivum kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen. De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd indien gelijktijdige toediening absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van Rasitrio in patiënten van 65 jaar of ouder. Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn gevoeliger voor hypotensiegerelateerde bijwerkingen na behandeling met Rasitrio (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Geriatrische patiënten van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van Rasitrio bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasitrio kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
 - Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.
- De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasitrio wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasitrio mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasitrio gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Hypokaliëmie kan zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica ontwikkelen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omgekeerd werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren en ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasitrio, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestopt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt getest.

Er is geen bewijs dat Rasitrio door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasitrio gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Er zijn geen gegevens bekend bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAAS werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasitrio wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Er is geen ervaring met de toediening van Rasitrio bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Gestoorte leverfunctie

Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasitrio aan patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij gebruik van amlodipine met voorzichtigheid worden behandeld.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen deglucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen tijdens Rasitrio therapie nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van Rasitrio met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken (RAAS), werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisposeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasitrio worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasitrio, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasitrio interacties

Een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met hypertensie liet geen klinisch relevante wijzigingen zien in de steady-state blootstelling (AUC) en C_{max} van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide vergeleken met de overeenkomstige tweevoudige therapieën.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de kaliumspiegels: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasitrio wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasitrio met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- *Dubbele RAAS blokkering*

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Sterke P-glycoproteïne (P-gp)- remmers*

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Rasitrio te worden ingenomen.

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- *P-gp interacties*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en excretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- *Matige P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- *Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels*

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voeding*

Van maaltijden (met een laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van geneesmiddelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp substraten of zwakke remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 inducerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Niet aanbevolen

- *Lithium*

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

- *Alcohol, barbituraten of narcotica*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie veroorzaken.

- *Amantadine*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

- *Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)*

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

- *Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden*

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

- *Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht*

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken*

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

- *Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

- *Bètablokkers en diazoxide*

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

- *Ionenwisselaarharsen*

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

- *Vitamine D en calciumzouten*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-geïnduceerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

- *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

- *Cytotoxica*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

- *Digoxine of andere digitalisglycosiden*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4).

- *Methyldopa*

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

- *Contrastmiddelen op basis van jodium*

In geval van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

- *Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)*

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasitrio voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasitrio niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Rasitrio mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasitrio is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasitrio dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasitrio tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasitrio gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasitrio.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag en hydrochloorthiazide 4 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden wanneer Rasitrio wordt gebruikt.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasitrio is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasitrio zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide. Veiligheidsinformatie voor Rasitrio bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen zijn met Rasitrio zijn hypotensie en duizeligheid. De bijwerkingen die vooraf werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasitrio (aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Rasitrio.

Tabel met de lijst van bijwerkingen:

De bijwerkingen van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Informatie over Rasitrio

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Duizeligheid

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De incidentie van perifeer oedeem voor Rasitrio in een dubbelblinde, actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 7,1% vergeleken met 8,0% voor aliskiren/amlodipine, 4,1% voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 2,0% voor aliskiren/hydrochloorthiazide tweevoudige combinaties.

De incidentie van iedere bijwerking, potentieel gerelateerd aan hypotensie in een actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten ≥ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasitrio kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken: In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaperigheid, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
Zelden	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthetie, paresthesie
Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Palpitaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, rinitis
Zeer zelden	Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid
Soms	Overgeven, dyspepsie, veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie), droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, purpura, ontkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
Zeer zelden	Angio-oedeem, multiform erytheem, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Zwelling van de enkel
Soms	Gewrichtspijn, myalgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen frequentie van urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Oedeem, vermoeidheid
Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	
Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere doses dan die in Rasitrio. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie
Vaak	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Zusstoornis
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag
Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend	Spierspasme
-------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
-------------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Impotentie
------	------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend	Asthenie, koorts
-------------	------------------

Onderzoeken

Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden
Zelden	Glycosurie

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering voor Rasitrio is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasitrio, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers; ATC-code C09XA54

Rasitrio combineert drie antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumkanaalblockers en hydrochloorthiazide, dat behoort tot de klasse van de thiazidediuretica. Gecombineerd resulteren de geconsolideerde effecten van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, calciumkanaalgemedieerde vasodilatatie en natriumchloride-excretie in een grotere verlaging van de bloeddruk dan de overeenkomstige tweevoudige combinaties.

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Bij hypertensieve patiënten gaf toediening van Rasitrio eenmaal daags klinisch betekenisvolle dalingen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk die aanhielden tijdens het volledige 24-uursdosisinterval. De grotere verlaging van de bloeddruk voor Rasitrio ten opzichte van iedere tweevoudige combinatie werd bij de ambulante 24-uursbloeddrukmeting ieder uur gezien, inclusief de vroege ochtenduren.

Rasitrio is bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie bij 1181 patiënten van wie 773 geassocieerd waren als matig hypertensief (msSBP 160-180 mmHg) en 408 als ernstig hypertensief (msSBP >180 mmHg) op baseline. Een groot aantal patiënten was zwaarlijvig (49%) en meer dan 14% van de totale populatie had diabetes. Gedurende de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandeling kregen de patiënten de drievoudige combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), of tweevoudige combinaties van aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) en amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patiënten werden geforceerd getitreerd naar hogere doses na 4 weken voor een aanvullende dubbelblinde behandeling van 4 weken met aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg en amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

In deze studie liet Rasitrio bij een dosis van 300/10/25 mg statistisch significante gemiddelde bloeddrukverlagingen zien (systolisch/diastolisch) vanaf baseline van 37,9/20,6 mmHg vergeleken met 31,4/18,0 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 30,8/17,0 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie. Bij patiënten met ernstige hypertensie (SBP $\geq$ 180 mmHg) was de reductie in bloeddruk vanaf baseline voor Rasitrio en de tweevoudige combinaties respectievelijk 49,5/22,5 mmHg vergeleken met 38,1/17,6 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 39,9/17,8 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg). In een subset van 588 patiënten waarin patiënten >65 jaar nauwelijks vertegenwoordigd waren en diegenen in de leeftijd >75 jaar zeer weinig vertegenwoordigd waren, veroorzaakte de combinatie van aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (300/10/25 mg) een systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlaging van 39,7/21,1 mmHg vanaf baseline, vergeleken met 31,3/18,74 mmHg voor aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg voor aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 29,2/16,4 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) (de subset vertegenwoordigt patiënten zonder afwijkende metingen, gedefinieerd als een verschil tussen systolische bloeddruk (SBP) metingen $\geq$ 10 mmHg op baseline of eindpunt). Het effect van Rasitrio werd reeds een week na initiatie van de therapie gezien. Het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, body-mass index en met overgewicht geassocieerde aandoeningen (metabool syndroom en diabetes).

Rasitrio werd geassocieerd met een significante verlaging van de renineactiviteit in plasma (PRA) (-34%) vanaf baseline terwijl de tweevoudige combinatie van amlodipine met hydrochloorthiazide de PRA deed toenemen (+170%). De klinische implicaties van de verschillen in effect op de PRA zijn op dit moment onbekend.

In een 28 tot 54 weken durende open-label veiligheidsstudie werd werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt en liet Rasitrio gemiddelde bloeddrukverlagingen (systolisch/diastolisch) zien van 37,3/21,8 mmHg tijdens 28 tot 54 weken behandeling bij een dosis van 300/10/25 mg. De werkzaamheid van Rasitrio werd gehandhaafd tijdens een jaar behandeling, zonder bewijs van verlies van effect.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 36 weken bij oudere patiënten bij wie de bloeddruk niet gecontroleerd werd met aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), werd klinisch betekenisvolle verdere bloeddrukverlaging gezien bij het eindpunt op week 36 voor patiënten die Rasitrio toegediend kregen bij een dosis van 300/10/25 mg (van verlagingen in msSBP/msDBP van 15,0/8,6 mmHg op week 22 tot verlagingen van 30,8/14,1 mmHg op het eindpunt op week 36).

Rasitrio is toegediend aan meer dan 1155 patiënten in afgeronde klinische onderzoeken, onder wie 182 patiënten gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasitrio werd goed getolereerd bij doses tot 300 mg/10 mg/25 mg met een totale incidentie van bijwerkingen gelijk aan de overeenkomstige tweevoudige combinaties, behalve voor symptomatische hypotensie. De incidentie van bijwerkingen die potentieel gerelateerd zijn aan hypotensie in een gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd (uitgezonderd symptomatische hypotensie), body-mass index, ras of etnische achtergrond. Bijwerkingen waren in het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten van >75 jaar of patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Stopzetten van de behandeling als gevolg van een klinische bijwerking vond plaats bij 3,6% van de patiënten behandeld met Rasitrio versus 2,4% met aliskiren/amlodipine, 0,7% met aliskiren/hydrochloorthiazide en 2,7% met amlodipine/hydrochloorthiazide.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve geriatrische patiënten van 65 jaar of ouder en geriatrische patiënten van 75 jaar of ouder (30%) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (<1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36-weken durende studie met daarin 820 patiënten met ischemische linkerventrikel dysfunctie, werden geen veranderingen waargenomen in de ventriculaire remodeling zoals beoordeeld door het linkerventrikel eindsystolisch volume bij aliskiren in vergelijking met placebo in aanvulling op de achtergrondtherapie.

De gecombineerde cijfers van cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, recidiverende hartaanval, beroerte en plotselinge dood ondanks reanimatie waren vergelijkbaar in de aliskirengroep en de placebogroep. Echter, bij patiënten behandeld met aliskiren was er een significant hogere mate van hyperkaliëmie, hypotensie en een nierfunctiestoornis in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,11 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,00, 1,23, tweezijdig p=0,05). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (37,9% versus 30,2%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,0% versus 12,1%), hyperkaliëmie (38,9% versus 28,8%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,7% versus 16,2%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,6%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasitrio remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblockers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dp/dt of van de linkerventrikel-einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosist bereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablockers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablockers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblockers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblocker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasitrio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide werden piekconcentraties voor aliskiren bereikt binnen 1-2 uur, voor amlodipine binnen 8 uur en voor hydrochloorthiazide binnen 2-3 uur. De snelheid en mate van absorptie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide na toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie zijn gelijk aan toediening in de individuele toedieningsvormen.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300/10/25 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Voedsel had geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine of hydrochloorthiazide bij de tablet met de vaste dosiscombinatie.

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie (van 6-17 jaar oud) met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De beschikbare gegevens hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 95% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u).

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Lineariteit

Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Speciale patiëntgroepen

Rasitrio is een effectieve antihypertensieve behandeling voor toediening eenmaal daags bij volwassen patiënten, ongeacht geslacht, leeftijd, body-mass index en etnische achtergrond.

Gestoorte nierfunctie

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie

Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt uitgescheiden, heeft de nierfunctie een duidelijk effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide. Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

Gestoorde leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de systemische blootstelling na toediening van Rasitrio bij geriatrische patiënten. Bij toediening van alleen aliskiren is de AUC bij geriatrische proefpersonen (>65 jaar) 50% hoger dan bij jonge proefpersonen. De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij geriatrische patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar en ouder en uiterste voorzichtigheid bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van hydrochloorthiazide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten (leeftijd lager dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Rasitrio is niet onderzocht. Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine

Er zijn geen niet-klinische studies naar de toxicologie van Rasitrio alleen uitgevoerd omdat deze studies al zijn uitgevoerd voor de individuele componenten.

De toxiciteitsprofielen van de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine zijn goed gekarakteriseerd in preklinische studies. Beide combinaties werden in het algemeen goed verdragen door ratten. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit waren consistent met de bevindingen bij gebruik van de individuele componenten.

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten in vitro genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van muizen en ratten van beide geslachten in onderzoeken waarin deze soorten via hun dieet werden blootgesteld aan doses tot respectievelijk 100 en 4 mg/kg/dag, voor paring en tijdens dracht. Deze doses van hydrochloorthiazide in muizen en ratten vertegenwoordigen respectievelijk 19 en 1,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis, gebaseerd op mg/m². (Berekeningen met aanname van een orale dosis van 25 mg/dag en een patiënt van 60 kg.)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
2 jaar

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
2 jaar

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenhedsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenhedsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenhedsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/037-048

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2011
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 10 mg amlodipine (als besylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Bruine, ovaalvormige convexe filmomhulde tablet met schuine randen, gegraveerd met “VIV” op de ene zijde and “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasitrio is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide tezamen gegeven bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasitrio is een tablet per dag.

Patiënten die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gebruiken met aparte tabletten, tezamen gegeven op dezelfde tijd van de dag kunnen worden omgezet naar een vaste combinatie tablet van Rasitrio die dezelfde dosis van de componenten bevat.

De vaste dosiscombinatie moet alleen worden gebruikt nadat een stabiel effect met de enkelvoudige componenten, gelijktijdig gegeven, is bereikt na dosistitratie. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Bijzondere patiëntgroepen

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

Er is bewijs van een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan hypotensie in patiënten van 65 jaar of ouder behandeld met Rasitrio. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De aanbevolen startdosis van aliskiren bij deze groep patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhogen van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Oudere patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder dient beperkt te worden tot patiënten bij wie controle van de bloeddruk is vastgesteld voor de vrije combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide gelijktijdig gegeven zonder begeleidende veiligheidszorgen, in het bijzonder hypotensie. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Het gelijktijdig gebruik van Rasitrio met angiotensinereceptorblokkers (ARBs) of angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie. Rasitrio dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met progressieve leverziekte. Er zijn geen doseringsaanbevelingen voor amlodipine vastgesteld bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasitrio bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasitrio dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Rasitrio (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere dihydropyridinederivaten, of voor andere, van sulfonamide afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Anurie.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriëmie, hypercalciëmie, symptomatische hyperurikemie en refractaire hypokaliëmie.
- Ernstig gestoorde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasitrio worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met ieder antihypertensivum kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide.

Overgevoelighedsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten maar deze reacties komen meer voor bij patiënten met een allergie of bronchiaal astma.

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen. De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd indien gelijktijdige toediening absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van Rasitrio in patiënten van 65 jaar of ouder. Symptomatische hypotensie deed zich met een hogere frequentie voor bij patiënten met niet gecompliceerde hypertensie behandeld met Rasitrio dan bij patiënten behandeld met tweevoudige combinaties van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn gevoeliger voor hypotensiegerelateerde bijwerkingen na behandeling met Rasitrio (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Geriatrische patiënten van 75 jaar en ouder

Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Rasitrio bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, inclusief frequenter controleren van de bloeddruk, wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van Rasitrio bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasitrio kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasitrio wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Verstoorde elektrolytenbalans

De behandeling met Rasitrio mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Rasitrio gestopt worden totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Hypokaliëmie kan zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica ontwikkelen. Het risico van hypokaliëmie is groter bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die een hoge diurese hebben, bij patiënten met een onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omgekeerd werden verhoogde kaliumspiegels in het serum waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren en ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd en bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Rasitrio, moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Thiaziden verminderen de calciumexcretie via de urine en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestopt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt getest.

Er is geen bewijs dat Rasitrio door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet behandeld hoeft te worden.

Gestoorte nierfunctie en niertransplantatie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Rasitrio gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten inclusief kalium, creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Er zijn geen gegevens bekend bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) of anurie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAAS werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasitrio wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Er is geen ervaring met de toediening van Rasitrio bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Gestoorte leverfunctie

Rasitrio is gecontra-indiceerd voor hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasitrio aan patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij gebruik van amlodipine met voorzichtigheid worden behandeld.

Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen tijdens Rasitrio therapie nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van Rasitrio met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie (zie rubriek 4.3). Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur en het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen worden gebruikt na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Rasitrio moet gestaakt worden als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De serumcalciumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasitrio bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasitrio worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Rasitrio, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren of weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasitrio interacties

Een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met hypertensie liet geen klinisch relevante wijzigingen zien in de steady-state blootstelling (AUC) en C_{max} van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide vergeleken met de overeenkomstige tweevoudige therapieën.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de kaliumspiegels: Het kalium-verlagende effect van hydrochloorthiazide wordt afgezwakt door het kaliumsparende effect van aliskiren. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium kan naar verwachting echter worden versterkt door andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuurderivaten). Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben: Een regelmatige controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen wanneer Rasitrio wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden, anti-arrhythmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur, en niet-selectieve NSAID's: Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. NSAID's kunnen ook het diuretische en antihypertensieve effect van hydrochloorthiazide verzwakken.

Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kunnen aliskiren en hydrochloorthiazide indien toegediend in combinatie met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijkheid acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van Rasitrio met een NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- *Dubbele RAAS blokkering*

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Sterke P-glycoproteïne (P-gp)- remmers*

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de $C_{\max}$ van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Rasitrio te worden ingenomen.

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- *P-gp interacties*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- *Matige P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- *Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels*

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als comedicaatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voeding*

Van maaltijden (met een laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de opname van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van geneesmiddelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp substraten of zwakke remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 inducerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Informatie over interacties van hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie vertonen met thiazidediuretica:

Niet aanbevolen

- *Lithium*

De renale klaring van lithium wordt door thiaziden verminderd en daarom kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn bij gebruik van hydrochloorthiazide. De gelijktijdige toediening van lithium en hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt aanbevolen de lithiumspiegel in serum tijdens gelijktijdig gebruik zorgvuldig te controleren.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

- *Alcohol, barbituraten of narcotica*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie veroorzaken.

- *Amantadine*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico op bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

- *Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)*

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuuracidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

- *Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden*

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica kunnen verminderen.

- *Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht*

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken*

Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiarritmica en enkele antipsychotica.

- *Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

- *Bètablokkers en diazoxide*

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

- *Ionenwisselaarharsen*

De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou mogelijk de kans op interactie echter kunnen verkleinen.

- *Vitamine D en calciumzouten*

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-geïndiceerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

- *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

- *Cytotoxica*

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

- *Digoxine of andere digitalisglycosiden*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie bevordert digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4).

- *Methyldopa*

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

- *Contrastmiddelen op basis van jodium*

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodiumbevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

- *Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)*

Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasitrio voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasitrio niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op vermindering van het plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden toegepast.

Rasitrio mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasitrio is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasitrio dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Rasitrio tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Rasitrio gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasitrio.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag en hydrochloorthiazide 4 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden wanneer Rasitrio wordt gebruikt.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasitrio is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasitrio zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide. Veiligheidsinformatie voor Rasitrio bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen zijn met Rasitrio zijn hypotensie en duizeligheid. De bijwerkingen die vooraf werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasitrio (aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide) en die worden vermeld in de respectievelijke paragrafen over de individuele componenten, kunnen optreden met Rasitrio.

Tabel met de lijst van bijwerkingen:

De bijwerkingen van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Informatie over Rasitrio

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Duizeligheid

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De incidentie van perifeer oedeem voor Rasitrio in een dubbelblinde, actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 7,1% vergeleken met 8,0% voor aliskiren/amlodipine, 4,1% voor amlodipine/hydrochloorthiazide en 2,0% voor aliskiren/hydrochloorthiazide tweevoudige combinaties.

De incidentie van iedere bijwerking, potentieel gerelateerd aan hypotensie in een actief gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten ≥ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasitrio kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bekende bijwerkingen van aliskiren worden beschreven in de tabel hieronder gebruik makend van dezelfde conventie als eerder beschreven voor de vaste combinatie.

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hartkloppingen, perifeer oedeem
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Leverstoornis*, geelzucht, hepatitis, leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie
Soms	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

* Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

** Waaronder één geval van ‘fulminant leverfalen’ gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en kwam het met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken: In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaperigheid, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
Zelden	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid, hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthetie, paresthesie
Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Palpaties
Zeer zelden	Myocardinfarct, hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger
Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, rinitis
Zeer zelden	Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid
Soms	Overgeven, dyspepsie, veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie), droge mond
Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, purpura, ontkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
Zeer zelden	Angio-oedeem, multiform erytheem, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Zwelling van de enkel
Soms	Gewrichtspijn, myalgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen frequentie van urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Oedeem, vermoeidheid
Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	
Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is gedurende vele jaren veelvuldig voorgeschreven, vaker in hogere doses dan die in Rasitrio. De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met enkel thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, beenmergdepressie, hemolytische anemie, leukopenie
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie
Vaak	Hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Visusstoornis
Niet bekend	Acuut geslotenhoekglaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademnood (inclusief pneumonitis en longoedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Verminderde eetlust, matige misselijkheid en braken
Zelden	Abdominaal ongemak, constipatie, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak	Urticaria en andere vormen van huiduitslag
Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Zeer zelden	Cutane lupus erythematosusachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend	Spierspasme
-------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
-------------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Impotentie
------	------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend	Asthenie, koorts
-------------	------------------

Onderzoeken

Zeer vaak	Verhoogde cholesterol- en triglyceridenwaarden
Zelden	Glycosurie

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering voor Rasitrio is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van de combinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasitrio, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers; ATC-code C09XA54

Rasitrio combineert drie antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumkanaalblockers en hydrochloorthiazide, dat behoort tot de klasse van de thiazidediuretica. Gecombineerd resulteren de geconsolideerde effecten van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, calciumkanaalgemedieerde vasodilatatie en natriumchloride-excretie in een grotere verlaging van de bloeddruk dan de overeenkomstige tweevoudige combinaties.

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Bij hypertensieve patiënten gaf toediening van Rasitrio eenmaal daags klinisch betekenisvolle dalingen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk die aanhielden tijdens het volledige 24-uursdosisinterval. De grotere verlaging van de bloeddruk voor Rasitrio ten opzichte van iedere tweevoudige combinatie werd bij de ambulante 24-uursbloeddrukmeting ieder uur gezien, inclusief de vroege ochtenduren.

Rasitrio is bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie bij 1181 patiënten van wie 773 geassocieerd waren als matig hypertensief (msSBP 160-180 mmHg) en 408 als ernstig hypertensief (msSBP >180 mmHg) op baseline. Een groot aantal patiënten was zwaarlijvig (49%) en meer dan 14% van de totale populatie had diabetes. Gedurende de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandeling kregen de patiënten de drievoudige combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), of tweevoudige combinaties van aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N=282) en amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Patiënten werden geforceerd getitreerd naar hogere doses na 4 weken voor een aanvullende dubbelblinde behandeling van 4 weken met aliskiren/amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipine 300/10 mg en amlodipine/HCTZ 10/25 mg.

In deze studie liet Rasitrio bij een dosis van 300/10/25 mg statistisch significante gemiddelde bloeddrukverlagingen zien (systolisch/diastolisch) vanaf baseline van 37,9/20,6 mmHg vergeleken met 31,4/18,0 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 30,8/17,0 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie. Bij patiënten met ernstige hypertensie (SBP $\geq$ 180 mmHg) was de reductie in bloeddruk vanaf baseline voor Rasitrio en de tweevoudige combinaties respectievelijk 49,5/22,5 mmHg vergeleken met 38,1/17,6 mmHg met de combinatie aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg met aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 39,9/17,8 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg). In een subset van 588 patiënten waarin patiënten >65 jaar nauwelijks vertegenwoordigd waren en diegenen in de leeftijd >75 jaar zeer weinig vertegenwoordigd waren, veroorzaakte de combinatie van aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide (300/10/25 mg) een systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlaging van 39,7/21,1 mmHg vanaf baseline, vergeleken met 31,3/18,74 mmHg voor aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg voor aliskiren/hydrochloorthiazide (300/25 mg) en 29,2/16,4 mmHg voor amlodipine/hydrochloorthiazide (10/25 mg) (de subset vertegenwoordigt patiënten zonder afwijkende metingen, gedefinieerd als een verschil tussen systolische bloeddruk (SBP) metingen $\geq$ 10 mmHg op baseline of eindpunt). Het effect van Rasitrio werd reeds een week na initiatie van de therapie gezien. Het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige hypertensie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ras, body-mass index en met overgewicht geassocieerde aandoeningen (metabool syndroom en diabetes).

Rasitrio werd geassocieerd met een significante verlaging van de renineactiviteit in plasma (PRA) (-34%) vanaf baseline terwijl de tweevoudige combinatie van amlodipine met hydrochloorthiazide de PRA deed toenemen (+170%). De klinische implicaties van de verschillen in effect op de PRA zijn op dit moment onbekend.

In een 28 tot 54 weken durende open-label veiligheidsstudie werd werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt en liet Rasitrio gemiddelde bloeddrukverlagingen (systolisch/diastolisch) zien van 37,3/21,8 mmHg tijdens 28 tot 54 weken behandeling bij een dosis van 300/10/25 mg. De werkzaamheid van Rasitrio werd gehandhaafd tijdens een jaar behandeling, zonder bewijs van verlies van effect.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 36 weken bij oudere patiënten bij wie de bloeddruk niet gecontroleerd werd met aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), werd klinisch betekenisvolle verdere bloeddrukverlaging gezien bij het eindpunt op week 36 voor patiënten die Rasitrio toegediend kregen bij een dosis van 300/10/25 mg (van verlagingen in msSBP/msDBP van 15,0/8,6 mmHg op week 22 tot verlagingen van 30,8/14,1 mmHg op het eindpunt op week 36).

Rasitrio is toegediend aan meer dan 1155 patiënten in afgeronde klinische onderzoeken, onder wie 182 patiënten gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasitrio werd goed getolereerd bij doses tot 300 mg/10 mg/25 mg met een totale incidentie van bijwerkingen gelijk aan de overeenkomstige tweevoudige combinaties, behalve voor symptomatische hypotensie. De incidentie van bijwerkingen die potentieel gerelateerd zijn aan hypotensie in een gecontroleerde kortetermijnstudie was 4,9% met Rasitrio versus tot 3,7% met tweevoudige combinaties. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar was de incidentie 10,2% met Rasitrio versus tot 5,4% met tweevoudige combinaties.

De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met geslacht, leeftijd (uitgezonderd symptomatische hypotensie), body-mass index, ras of etnische achtergrond. Bijwerkingen waren in het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten van >75 jaar of patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Stopzetten van de behandeling als gevolg van een klinische bijwerking vond plaats bij 3,6% van de patiënten behandeld met Rasitrio versus 2,4% met aliskiren/amlodipine, 0,7% met aliskiren/hydrochloorthiazide en 2,7% met amlodipine/hydrochloorthiazide.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve geriatrische patiënten van 65 jaar of ouder en geriatrische patiënten van 75 jaar of ouder (30%) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (<1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36-weken durende studie met daarin 820 patiënten met ischemische linkerventrikel dysfunctie, werden geen veranderingen waargenomen in de ventriculaire remodeling zoals beoordeeld door het linkerventrikel eindsystolisch volume bij aliskiren in vergelijking met placebo in aanvulling op de achtergrondtherapie.

De gecombineerde cijfers van cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, recidiverende hartaanval, beroerte en plotselinge dood ondanks reanimatie waren vergelijkbaar in de aliskirengroep en de placebogroep. Echter, bij patiënten behandeld met aliskiren was er een significant hogere mate van hyperkaliëmie, hypotensie en een nierfunctiestoornis in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,11 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,00, 1,23, tweezijdig p=0,05). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (37,9% versus 30,2%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,0% versus 12,1%), hyperkaliëmie (38,9% versus 28,8%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,7% versus 16,2%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,6%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasitrio remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblockers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dp/dt of van de linkerventrikel-einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosist bereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablockers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablockers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblockers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblocker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Hydrochloorthiazide

De plaats waar thiazidediuretica werken is hoofdzakelijk in de distale niertubulus. Het is aangetoond dat er in de bijnierschors een receptor met hoge affiniteit aanwezig is als belangrijkste bindingsplaats voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in de distale niertubulus. Het werkingsmechanisme van thiaziden gebeurt door remming van de Na⁺Cl⁻-symporter door te concurreren voor de Cl⁻-plaats, waardoor de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden: rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride verhogen tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met een daaruit volgende verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en kaliumverlies via de urine, en een verlaging van de kaliumspiegel in serum.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasitrio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide werden piekconcentraties voor aliskiren bereikt binnen 1-2 uur, voor amlodipine binnen 8 uur en voor hydrochloorthiazide binnen 2-3 uur. De snelheid en mate van absorptie van aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide na toediening van een tablet met een vaste dosiscombinatie zijn gelijk aan toediening in de individuele toedieningsvormen.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300/10/25 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Voedsel had geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine of hydrochloorthiazide bij de tablet met de vaste dosiscombinatie.

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie (van 6-17 jaar oud) met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De beschikbare gegevens hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.1).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 95% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis is de absorptie van hydrochloorthiazide snel (T_{max} ongeveer 2 u).

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide in erythrocyten, waarbij het niveau ongeveer 3 maal hoger ligt dan in plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt vooral in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Lineariteit

Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosisproportioneel.

Speciale patiëntgroepen

Rasitrio is een effectieve antihypertensieve behandeling voor toediening eenmaal daags bij volwassen patiënten, ongeacht geslacht, leeftijd, body-mass index en etnische achtergrond.

Gestoorde nierfunctie

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent is Rasitrio gecontra-indiceerd bij patiënten met anurie of een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3). Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie

Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt uitgescheiden, heeft de nierfunctie een duidelijk effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide. Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen.

Gestoorde leverfunctie

Het gebruik van Rasitrio is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de systemische blootstelling na toediening van Rasitrio bij geriatrische patiënten. Bij toediening van alleen aliskiren is de AUC bij geriatrische proefpersonen (>65 jaar) 50% hoger dan bij jonge proefpersonen. De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij geriatrische patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Rasitrio bij patiënten van 65 jaar en ouder en uiterste voorzichtigheid bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van hydrochloorthiazide bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten (leeftijd lager dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Rasitrio is niet onderzocht. Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine

Er zijn geen niet-klinische studies naar de toxicologie van Rasitrio alleen uitgevoerd omdat deze studies al zijn uitgevoerd voor de individuele componenten.

De toxiciteitsprofielen van de combinatie van aliskiren/hydrochloorthiazide en aliskiren/amlodipine zijn goed gekarakteriseerd in preklinische studies. Beide combinaties werden in het algemeen goed verdragen door ratten. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit waren consistent met de bevindingen bij gebruik van de individuele componenten.

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Preklinische beoordelingen ter ondersteuning van de toediening van hydrochloorthiazide bij de mens omvatten in vitro genotoxiciteitstests, reproductietoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren. Er zijn uitvoerige klinische gegevens beschikbaar voor hydrochloorthiazide en deze worden in de relevante rubrieken vermeld.

Hydrochloorthiazide had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van muizen en ratten van beide geslachten in onderzoeken waarin deze soorten via hun dieet werden blootgesteld aan doses tot respectievelijk 100 en 4 mg/kg/dag, voor paring en tijdens dracht. Deze doses van hydrochloorthiazide in muizen en ratten vertegenwoordigen respectievelijk 19 en 1,5 keer de maximaal aanbevolen humane dosis, gebaseerd op mg/m². (Berekeningen met aanname van een orale dosis van 25 mg/dag en een patiënt van 60 kg.)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhuiling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
2 jaar

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
2 jaar

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/049-060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2011
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

• **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder moet het finale studierapport van de ALTITUDE studie indienen, inclusief de 1-jaar veiligheidsextensiefase die de resultaten van de actieve behandelingsfase bevat met betrekking tot de twee verschillende "cut-off" data.	31 oktober 2013

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BESLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR ENKELVOUDIGE VERPAKKING/DOOS VOOR UNIDOSISVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/001	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/009	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/002	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/010	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/003	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/004	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/011	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/007	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/730/005	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/006	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**MIDDELGROTE DOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – ZONDER BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 tabletten bevatten.

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 x 1 tablet bevatten.

Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/012

98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVDF blisterverpakkingen)

EU/1/11/730/008

98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – MET BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/012	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/008	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR ENKELVOUDIGE VERPAKKING/DOOS VOOR UNIDOSISVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/013	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/021	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/014	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/022	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/015	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/016	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/023	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/019	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/730/017	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/018	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**MIDDELGROTE DOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – ZONDER BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 tabletten bevatten.

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 x 1 tablet bevatten.

Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/024	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVDF blisterverpakkingen)
EU/1/11/730/020	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – MET BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/024	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/020	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR ENKELVOUDIGE VERPAKKING/DOOS VOOR UNIDOSISVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/025	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/033	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/026	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/034	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/027	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/028	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/035	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/031	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/730/029	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/030	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**MIDDELGROTE DOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – ZONDER BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 tabletten bevatten.

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 x 1 tablet bevatten.

Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/036

98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVDF blisterverpakkingen)

EU/1/11/730/032

98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – MET BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/036	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/032	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR ENKELVOUDIGE VERPAKKING/DOOS VOOR UNIDOSISVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/037	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/045	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/038	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/046	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/039	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/040	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/047	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/043	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/730/041	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/042	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**MIDDELGROTE DOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – ZONDER BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 tabletten bevatten.

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 x 1 tablet bevatten.

Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/048	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVDF blisterverpakkingen)
EU/1/11/730/044	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – MET BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/048

98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVC blisterverpakking)

EU/1/11/730/044

98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR ENKELVOUDIGE VERPAKKING/DOOS VOOR UNIDOSISVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/049	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/057	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/050	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/058	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/051	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/052	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/059	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakking)
EU/1/11/730/055	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/730/053	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)
EU/1/11/730/054	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakking)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**MIDDELGROTE DOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – ZONDER BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 tabletten bevatten.

Onderdeel van een multiverpakking met twee verpakkingen, die elk 49 x 1 tablet bevatten.

Niet voor individuele verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/060	98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVDF blisterverpakkingen)
EU/1/11/730/056	98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING VAN 98 (2 verpakkingen van 49 filmomhulde tabletten) – MET BLAUWE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat), 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. PHARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Multiverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49 x 1) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/730/060

98 tabletten (2 x 49, PA/Alu/PVC blisterverpakking)

EU/1/11/730/056

98 tabletten (2 x 49 x 1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (KALENDER) (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Rasitrio?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasitrio?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasitrio?

Rasitrio bevat drie werkzame stoffen, die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide genoemd worden. Al deze stoffen dragen bij aan de regulering van hoge bloeddruk (hypertensie).

- Aliskiren is een stof die behoort tot een groep geneesmiddelen die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, daardoor daalt de bloeddruk.
- Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasitrio wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk al onder controle is gebracht door aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide ingenomen als afzonderlijke geneesmiddelen op hetzelfde moment. Deze patiënten kunnen er baat bij hebben om één tablet in te nemen die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren, voor amlodipine, voor andere dihydropyridinederivaten (zogenaamde calciumantagonisten), voor hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Rasitrio in en vraag uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt,
 - erfelijk angio-oedeem,
 - angio-oedeem zonder enig bekende oorzaak.
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Rasitrio wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u ernstige nierproblemen heeft.
- als u kunt niet plassen (anurie).
- als het kaliumgehalte in uw bloed te laag is ondanks behandeling.
- als het natriumgehalte in uw bloed te laag is.
- als het calciumgehalte in uw bloed te hoog is.
- als u jicht heeft (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen),
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartpomp te verbeteren).
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een erg lage bloeddruk heeft.
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock.
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose).
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct.

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasitrio dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen, voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasitrio en neem contact op met uw arts.
- als u hartproblemen heeft.
- als u een zoutarm dieet volgt.
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen hebt (bv. u heeft dialyse nodig), en ook als u een niertransplantatie heeft ondergaan of een vernauwing heeft of een blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasitrio geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie heeft).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u een hoog cholesterol- of triglyceridengehalte in uw bloed heeft.
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematosus wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u lijdt aan allergie of astma.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u 65 jaar of ouder bent (zie rubriek “Oudere patiënten” (van 65 jaar of ouder) hieronder).
- als u klachten en verschijnselen heeft, zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, zwakte, lage bloeddruk, verminderde urinelozing, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag, die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Rasitrio).
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Rasitrio. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Rasitrio bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

U moet uw arts vertellen of u 65 jaar bent of ouder omdat u vatbaarder kunt zijn voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk (zie rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal nauwkeurig overwegen of Rasitrio geschikt is voor U. Als u ouder bent dan 75 jaar, is het mogelijk dat uw arts uw bloeddruk vaker wil controleren.

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasitrio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Rasitrio niet in en praat met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis).
- itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen).
- kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen als u diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie heeft:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline.
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties.
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme.
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen).
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine).
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties.
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren.
- pijnstillers, zoals niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers) (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn).
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen.
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties.
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen).
- sommige laxantia.
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol.
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen).
- vitamine D en calciumzouten.

- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- geneesmiddelen om het hartritme te reguleren.
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines).
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide.
- steroïden.
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide.
- artritis geneesmiddelen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zweren en ontstekingen van de slokdarm (bv. carbenoxolon).
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen).
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen).
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse stoornissen zoals maag-darmkrampen, urineblaaskrampen, astma, wagenziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als hulpmiddel bij verdoving).
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed).
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan).
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellings),
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol, amfotericine of penicilline G.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Omdat Rasitrio hydrochloorthiazide bevat, kunt u zich duizeliger voelen bij het opstaan als u alcohol drinkt gedurende uw behandeling met dit geneesmiddel, vooral als u opstaat vanuit een zittende houding.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Rasitrio vóórdat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van Rasitrio. Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasitrio wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig en slaperig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. Hoe gebruikt u Rasitrio?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Rasitrio is één tablet per dag.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel door met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasitrio-tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Gemelde bijwerkingen van Rasitrio zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- lage bloeddruk
- zwelling van de handen, enkels en voeten (perifeer oedeem).

Licht onmiddellijk uw arts in als u bij het begin van de behandeling last krijgt van de volgende verschijnselen:

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasitrio kunnen optreden. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn vatbaarder voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk. Tijdens klinisch onderzoek kwam een lage bloeddruk meer voor bij patiënten die Rasitrio innamen dan bij deze die een dubbele combinatie innamen van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide (zie rubriek 2).

De volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen zijn gemeld met geneesmiddelen die aliskiren of amlodipine of hydrochloorthiazide alleen bevatten.

Aliskiren

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelvering van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis).

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (*komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers*)

- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid.

Soms (*komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*)

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- ernstige huidreacties/toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- lage bloeddruk
- hartkloppingen
- hoest
- jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria)
- verhoogde leverenzymen.

Zelden (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*)

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem).

Amlodipine

Bij patiënten die alleen amlodipine innemen, zijn de volgende gemeld:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- zwelling van de enkels
- zwelling
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag).

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)

- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- lage bloeddruk
- buiten adem zijn
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- jeuk; huiduitslag
- veralgemeende huiduitslag
- gewrichtspijn
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers)

- verwarring.

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, netelroos, ademhalings- of slikproblemen, duizeligheid
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- hoesten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloeding, gevoelig of uitgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- leverfunctiestoornis die kan optreden in combinatie met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- angio-oedeem (moeilijk ademen, slikken of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong)
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond; droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen; uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die hydrochloorthiazide alleen innamen, werden de volgende bijwerkingen gemeld; de frequentie kan echter niet worden bepaald met de beschikbare gegevens:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- hoog calciumgehalte in het bloed
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- slaapstoornissen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- tinteling of gevoelloosheid
- gezichtsstoornis
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- diarree
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- suiker in de urine.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwakte
- blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- koorts.

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasitrio.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Rasitrio?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar Rasitrio tabletten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasitrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten, zijn paars-witte, ovale tabletten, gegraveerd met “YIY” op één kant en “NVR” op de andere kant.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56, 98 tabletten in kalenderblisterverpakking. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) in kalenderblisterverpakking.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 56 x 1 tablet in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 x 1 tablet (2 verpakkingen met 49 x 1) in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Rasitrio?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasitrio?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasitrio?

Rasitrio bevat drie werkzame stoffen, die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide genoemd worden. Al deze stoffen dragen bij aan de regulering van hoge bloeddruk (hypertensie).

- Aliskiren is een stof die behoort tot een groep geneesmiddelen die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, daardoor daalt de bloeddruk.
- Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasitrio wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk al onder controle is gebracht door aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide ingenomen als afzonderlijke geneesmiddelen op hetzelfde moment. Deze patiënten kunnen er baat bij hebben om één tablet in te nemen die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren, voor amlodipine, voor andere dihydropyridinederivaten (zogenaamde calciumantagonisten), voor hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Rasitrio in en vraag uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt,
 - erfelijk angio-oedeem,
 - angio-oedeem zonder enig bekende oorzaak.
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Rasitrio wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u ernstige nierproblemen heeft.
- als u kunt niet plassen (anurie).
- als het kaliumgehalte in uw bloed te laag is ondanks behandeling.
- als het natriumgehalte in uw bloed te laag is.
- als het calciumgehalte in uw bloed te hoog is.
- als u jicht heeft (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen),
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartpomp te verbeteren).
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een erg lage bloeddruk heeft.
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock.
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose).
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct.

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasitrio dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen, voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasitrio en neem contact op met uw arts.
- als u hartproblemen heeft.
- als u een zoutarm dieet volgt.
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen hebt (bv. u heeft dialyse nodig), en ook als u een niertransplantatie heeft ondergaan of een vernauwing heeft of een blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasitrio geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie heeft).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u een hoog cholesterol- of triglyceridengehalte in uw bloed heeft.
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematosus wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u lijdt aan allergie of astma.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u 65 jaar of ouder bent (zie rubriek “Oudere patiënten” (van 65 jaar of ouder) hieronder).
- als u klachten en verschijnselen heeft, zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, zwakte, lage bloeddruk, verminderde urinelozing, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag, die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Rasitrio).
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Rasitrio. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Rasitrio bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

U moet uw arts vertellen of u 65 jaar bent of ouder omdat u vatbaarder kunt zijn voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk (zie rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal nauwkeurig overwegen of Rasitrio geschikt is voor U. Als u ouder bent dan 75 jaar, is het mogelijk dat uw arts uw bloeddruk vaker wil controleren.

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasitrio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Rasitrio niet in en praat met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis).
- itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen).
- kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen als u diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie heeft:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline.
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties.
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme.
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen).
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine).
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties.
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren.
- pijnstillers, zoals niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers) (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn).
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen.
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties.
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen).
- sommige laxantia.
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol.
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen).
- vitamine D en calciumzouten.

- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- geneesmiddelen om het hartritme te reguleren.
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines).
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide.
- steroïden.
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide.
- artritis geneesmiddelen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zweren en ontstekingen van de slokdarm (bv. carbenoxolon).
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen).
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen).
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse stoornissen zoals maag-darmkrampen, urineblaaskrampen, astma, wagenziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als hulpmiddel bij verdoving).
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed).
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan).
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellings),
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol, amfotericine of penicilline G.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Omdat Rasitrio hydrochloorthiazide bevat, kunt u zich duizeliger voelen bij het opstaan als u alcohol drinkt gedurende uw behandeling met dit geneesmiddel, vooral als u opstaat vanuit een zittende houding.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Rasitrio vóórdat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van Rasitrio. Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasitrio wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig en slaperig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. Hoe gebruikt u Rasitrio?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Rasitrio is één tablet per dag.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel door met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasitrio-tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Gemelde bijwerkingen van Rasitrio zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- lage bloeddruk
- zwelling van de handen, enkels en voeten (perifeer oedeem).

Licht onmiddellijk uw arts in als u bij het begin van de behandeling last krijgt van de volgende verschijnselen:

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasitrio kunnen optreden. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn vatbaarder voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk. Tijdens klinisch onderzoek kwam een lage bloeddruk meer voor bij patiënten die Rasitrio innamen dan bij deze die een dubbele combinatie innamen van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide (zie rubriek 2).

De volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen zijn gemeld met geneesmiddelen die aliskiren of amlodipine of hydrochloorthiazide alleen bevatten.

Aliskiren

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelvering van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis).

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (*komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers*)

- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid.

Soms (*komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*)

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- ernstige huidreacties/toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- lage bloeddruk
- hartkloppingen
- hoest
- jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria)
- verhoogde leverenzymen.

Zelden (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*)

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem).

Amlodipine

Bij patiënten die alleen amlodipine innemen, zijn de volgende gemeld:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- zwelling van de enkels
- zwelling
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag).

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)

- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- lage bloeddruk
- buiten adem zijn
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- jeuk; huiduitslag
- veralgemeende huiduitslag
- gewrichtspijn
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers)

- verwarring.

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, netelroos, ademhalings- of slikproblemen, duizeligheid
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- hoesten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloeding, gevoelig of uitgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- leverfunctiestoornis die kan optreden in combinatie met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- angio-oedeem (moeilijk ademen, slikken of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong)
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond; droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen; uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die hydrochloorthiazide alleen innamen, werden de volgende bijwerkingen gemeld; de frequentie kan echter niet worden bepaald met de beschikbare gegevens:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- hoog calciumgehalte in het bloed
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- slaapstoornissen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- tinteling of gevoelloosheid
- gezichtsstoornis
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- diarree
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- suiker in de urine.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwakte
- blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- koorts.

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasitrio.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Rasitrio?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar Rasitrio tabletten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasitrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze, ovale tabletten, gegraveerd met “LIL” op één kant en “NVR” op de andere kant.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56, 98 tabletten in kalenderblisterverpakking. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) in kalenderblisterverpakking.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 56 x 1 tablet in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 x 1 tablet (2 verpakkingen met 49 x 1) in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Rasitrio?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasitrio?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasitrio?

Rasitrio bevat drie werkzame stoffen, die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide genoemd worden. Al deze stoffen dragen bij aan de regulering van hoge bloeddruk (hypertensie).

- Aliskiren is een stof die behoort tot een groep geneesmiddelen die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, daardoor daalt de bloeddruk.
- Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasitrio wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk al onder controle is gebracht door aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide ingenomen als afzonderlijke geneesmiddelen op hetzelfde moment. Deze patiënten kunnen er baat bij hebben om één tablet in te nemen die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren, voor amlodipine, voor andere dihydropyridinederivaten (zogenaamde calciumantagonisten), voor hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Rasitrio in en vraag uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt,
 - erfelijk angio-oedeem,
 - angio-oedeem zonder enig bekende oorzaak.
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Rasitrio wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u ernstige nierproblemen heeft.
- als u kunt niet plassen (anurie).
- als het kaliumgehalte in uw bloed te laag is ondanks behandeling.
- als het natriumgehalte in uw bloed te laag is.
- als het calciumgehalte in uw bloed te hoog is.
- als u jicht heeft (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen),
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartpomp te verbeteren).
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een erg lage bloeddruk heeft.
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock.
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose).
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct.

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasitrio dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen, voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasitrio en neem contact op met uw arts.
- als u hartproblemen heeft.
- als u een zoutarm dieet volgt.
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen hebt (bv. u heeft dialyse nodig), en ook als u een niertransplantatie heeft ondergaan of een vernauwing heeft of een blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasitrio geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie heeft).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u een hoog cholesterol- of triglyceridengehalte in uw bloed heeft.
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematosus wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u lijdt aan allergie of astma.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u 65 jaar of ouder bent (zie rubriek “Oudere patiënten” (van 65 jaar of ouder) hieronder).
- als u klachten en verschijnselen heeft, zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, zwakte, lage bloeddruk, verminderde urinelozing, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag, die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Rasitrio).
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Rasitrio. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger kunt worden). Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Rasitrio bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

U moet uw arts vertellen of u 65 jaar bent of ouder omdat u vatbaarder kunt zijn voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk (zie rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal nauwkeurig overwegen of Rasitrio geschikt is voor U. Als u ouder bent dan 75 jaar, is het mogelijk dat uw arts uw bloeddruk vaker wil controleren.

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasitrio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Rasitrio niet in en praat met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis).
- itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen).
- kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen als u diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie heeft:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline.
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties.
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme.
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwelling).
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine).
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties.
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren.
- pijnstillers, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers) (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn).
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen.
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties.
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen).
- sommige laxantia.
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol.
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen).
- vitamine D en calciumzouten.

- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- geneesmiddelen om het hartritme te reguleren.
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines).
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide.
- steroïden.
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide.
- artritis geneesmiddelen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zweren en ontstekingen van de slokdarm (bv. carbenoxolon).
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen).
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen).
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse stoornissen zoals maag-darmkrampen, urineblaaskrampen, astma, wagenziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als hulpmiddel bij verdoving).
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed).
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan).
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellings),
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol, amfotericine of penicilline G.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Omdat Rasitrio hydrochloorthiazide bevat, kunt u zich duizeliger voelen bij het opstaan als u alcohol drinkt gedurende uw behandeling met dit geneesmiddel, vooral als u opstaat vanuit een zittende houding.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Rasitrio vóórdat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van Rasitrio. Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasitrio wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig en slaperig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. Hoe gebruikt u Rasitrio?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Rasitrio is één tablet per dag.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel door met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasitrio-tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Gemelde bijwerkingen van Rasitrio zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- lage bloeddruk
- zwelling van de handen, enkels en voeten (perifeer oedeem).

Licht onmiddellijk uw arts in als u bij het begin van de behandeling last krijgt van de volgende verschijnselen:

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasitrio kunnen optreden. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn vatbaarder voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk. Tijdens klinisch onderzoek kwam een lage bloeddruk meer voor bij patiënten die Rasitrio innamen dan bij deze die een dubbele combinatie innamen van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide (zie rubriek 2).

De volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen zijn gemeld met geneesmiddelen die aliskiren of amlodipine of hydrochloorthiazide alleen bevatten.

Aliskiren

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelvering van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis).

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (*komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers*)

- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid.

Soms (*komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*)

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- ernstige huidreacties/toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- lage bloeddruk
- hartkloppingen
- hoest
- jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria)
- verhoogde leverenzymen.

Zelden (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*)

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem).

Amlodipine

Bij patiënten die alleen amlodipine innemen, zijn de volgende gemeld:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- zwelling van de enkels
- zwelling
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag).

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)

- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- lage bloeddruk
- buiten adem zijn
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- jeuk; huiduitslag
- veralgemeende huiduitslag
- gewrichtspijn
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers)

- verwarring.

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, netelroos, ademhalings- of slikproblemen, duizeligheid
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- hoesten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloeding, gevoelig of uitgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- leverfunctiestoornis die kan optreden in combinatie met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- angio-oedeem (moeilijk ademen, slikken of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong)
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond; droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen; uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die hydrochloorthiazide alleen innamen, werden de volgende bijwerkingen gemeld; de frequentie kan echter niet worden bepaald met de beschikbare gegevens:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- hoog calciumgehalte in het bloed
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- slaapstoornissen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- tinteling of gevoelloosheid
- gezichtsstoornis
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- diarree
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- suiker in de urine.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwakte
- blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- koorts.

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasitrio.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Rasitrio?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar Rasitrio tabletten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 5 mg amlodipine (als besylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasitrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn licht oranjebruine, ovale tabletten, gegraveerd met "OIO" op één kant en "NVR" op de andere kant.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56, 98 tabletten in kalenderblisterverpakking. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) in kalenderblisterverpakking.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 56 x 1 tablet in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 x 1 tablet (2 verpakkingen met 49 x 1) in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Rasitrio?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasitrio?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasitrio?

Rasitrio bevat drie werkzame stoffen, die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide genoemd worden. Al deze stoffen dragen bij aan de regulering van hoge bloeddruk (hypertensie).

- Aliskiren is een stof die behoort tot een groep geneesmiddelen die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, daardoor daalt de bloeddruk.
- Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasitrio wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk al onder controle is gebracht door aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide ingenomen als afzonderlijke geneesmiddelen op hetzelfde moment. Deze patiënten kunnen er baat bij hebben om één tablet in te nemen die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren, voor amlodipine, voor andere dihydropyridinederivaten (zogenaamde calciumantagonisten), voor hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Rasitrio in en vraag uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt,
 - erfelijk angio-oedeem,
 - angio-oedeem zonder enig bekende oorzaak.
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Rasitrio wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u ernstige nierproblemen heeft.
- als u kunt niet plassen (anurie).
- als het kaliumgehalte in uw bloed te laag is ondanks behandeling.
- als het natriumgehalte in uw bloed te laag is.
- als het calciumgehalte in uw bloed te hoog is.
- als u jicht heeft (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen),
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartpomp te verbeteren).
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een erg lage bloeddruk heeft.
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock.
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose).
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct.

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasitrio dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen, voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasitrio en neem contact op met uw arts.
- als u hartproblemen heeft.
- als u een zoutarm dieet volgt.
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen hebt (bv. u heeft dialyse nodig), en ook als u een niertransplantatie heeft ondergaan of een vernauwing heeft of een blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasitrio geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie heeft).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u een hoog cholesterol- of triglyceridengehalte in uw bloed heeft.
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematosus wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u lijdt aan allergie of astma.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u 65 jaar of ouder bent (zie rubriek “Oudere patiënten” (van 65 jaar of ouder) hieronder).
- als u klachten en verschijnselen heeft, zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, zwakte, lage bloeddruk, verminderde urinelozing, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag, die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Rasitrio).
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Rasitrio. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger kunt worden). Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Rasitrio bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

U moet uw arts vertellen of u 65 jaar bent of ouder omdat u vatbaarder kunt zijn voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk (zie rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal nauwkeurig overwegen of Rasitrio geschikt is voor U. Als u ouder bent dan 75 jaar, is het mogelijk dat uw arts uw bloeddruk vaker wil controleren.

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasitrio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Rasitrio niet in en praat met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis).
- itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen).
- kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen als u diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie heeft:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline.
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties.
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme.
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen).
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine).
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties.
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren.
- pijnstillers, zoals niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers) (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn).
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen.
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties.
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen).
- sommige laxantia.
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol.
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen).
- vitamine D en calciumzouten.

- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- geneesmiddelen om het hartritme te reguleren.
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines).
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide.
- steroïden.
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide.
- artritis geneesmiddelen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zweren en ontstekingen van de slokdarm (bv. carbenoxolon).
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen).
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen).
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse stoornissen zoals maag-darmkrampen, urineblaaskrampen, astma, wagenziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als hulpmiddel bij verdoving).
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed).
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan).
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellings),
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol, amfotericine of penicilline G.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Omdat Rasitrio hydrochloorthiazide bevat, kunt u zich duizeliger voelen bij het opstaan als u alcohol drinkt gedurende uw behandeling met dit geneesmiddel, vooral als u opstaat vanuit een zittende houding.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Rasitrio vóórdat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van Rasitrio. Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasitrio wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig en slaperig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. Hoe gebruikt u Rasitrio?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Rasitrio is één tablet per dag.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel door met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasitrio-tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Gemelde bijwerkingen van Rasitrio zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- lage bloeddruk
- zwelling van de handen, enkels en voeten (perifeer oedeem).

Licht onmiddellijk uw arts in als u bij het begin van de behandeling last krijgt van de volgende verschijnselen:

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasitrio kunnen optreden. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn vatbaarder voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk. Tijdens klinisch onderzoek kwam een lage bloeddruk meer voor bij patiënten die Rasitrio innamen dan bij deze die een dubbele combinatie innamen van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide (zie rubriek 2).

De volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen zijn gemeld met geneesmiddelen die aliskiren of amlodipine of hydrochloorthiazide alleen bevatten.

Aliskiren

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelkleuring van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis).

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (*komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers*)

- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid.

Soms (*komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*)

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- ernstige huidreacties/toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- lage bloeddruk
- hartkloppingen
- hoest
- jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria)
- verhoogde leverenzymen.

Zelden (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*)

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem).

Amlodipine

Bij patiënten die alleen amlodipine innemen, zijn de volgende gemeld:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- zwelling van de enkels
- zwelling
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag).

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)

- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- lage bloeddruk
- buiten adem zijn
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- jeuk; huiduitslag
- veralgemeende huiduitslag
- gewrichtspijn
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers)

- verwarring.

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, netelroos, ademhalings- of slikproblemen, duizeligheid
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- hoesten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloeding, gevoelig of uitgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- leverfunctiestoornis die kan optreden in combinatie met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- angio-oedeem (moeilijk ademen, slikken of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong)
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond; droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen; uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die hydrochloorthiazide alleen innamen, werden de volgende bijwerkingen gemeld; de frequentie kan echter niet worden bepaald met de beschikbare gegevens:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- hoog calciumgehalte in het bloed
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- slaapstoornissen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- tinteling of gevoelloosheid
- gezichtsstoornis
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- diarree
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- suiker in de urine.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwakte
- blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- koorts.

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasitrio.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Rasitrio?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar Rasitrio tabletten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 10 mg amlodipine (als besylaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De overige bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasitrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, ovale tabletten, gegraveerd met “UIU” op één kant en “NVR” op de andere kant.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56, 98 tabletten in kalenderblisterverpakking. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) in kalenderblisterverpakking.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 56 x 1 tablet in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 x 1 tablet (2 verpakkingen met 49 x 1) in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Rasitrio?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Rasitrio?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasitrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasitrio?

Rasitrio bevat drie werkzame stoffen, die aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide genoemd worden. Al deze stoffen dragen bij aan de regulering van hoge bloeddruk (hypertensie).

- Aliskiren is een stof die behoort tot een groep geneesmiddelen die renineremmers wordt genoemd. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, daardoor daalt de bloeddruk.
- Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een geneesmiddelenklasse die thiazidediuretica wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasitrio wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk al onder controle is gebracht door aliskiren, amlodipine en hydrochloorthiazide ingenomen als afzonderlijke geneesmiddelen op hetzelfde moment. Deze patiënten kunnen er baat bij hebben om één tablet in te nemen die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u Rasitrio niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aliskiren, voor amlodipine, voor andere dihydropyridinederivaten (zogenaamde calciumantagonisten), voor hydrochloorthiazide, van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt om borst- of urineweginfecties te behandelen) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, neem dan geen Rasitrio in en vraag uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt,
 - erfelijk angio-oedeem,
 - angio-oedeem zonder enig bekende oorzaak.
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Rasitrio wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie rubriek “Zwangerschap”).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u ernstige nierproblemen heeft.
- als u kunt niet plassen (anurie).
- als het kaliumgehalte in uw bloed te laag is ondanks behandeling.
- als het natriumgehalte in uw bloed te laag is.
- als het calciumgehalte in uw bloed te hoog is.
- als u jicht heeft (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis),
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen),
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartpomp te verbeteren).
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een erg lage bloeddruk heeft.
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock.
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose).
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct.

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasitrio dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen, voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasitrio en neem contact op met uw arts.
- als u hartproblemen heeft.
- als u een zoutarm dieet volgt.
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen hebt (bv. u heeft dialyse nodig), en ook als u een niertransplantatie heeft ondergaan of een vernauwing heeft of een blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasitrio geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie heeft).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u een hoog cholesterol- of triglyceridengehalte in uw bloed heeft.
- als u lijdt aan een ziekte die lupus erythematosus wordt genoemd (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u lijdt aan allergie of astma.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u 65 jaar of ouder bent (zie rubriek “Oudere patiënten” (van 65 jaar of ouder) hieronder).
- als u klachten en verschijnselen heeft, zoals abnormale dorst, droge mond, algehele zwakte, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, zwakte, lage bloeddruk, verminderde urinelozing, misselijkheid, overgeven of een uitzonderlijk snelle hartslag, die kunnen duiden op een overmatig effect van hydrochloorthiazide (zit in Rasitrio).
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren of weken na inname van Rasitrio. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger kunt worden). Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Rasitrio bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

U moet uw arts vertellen of u 65 jaar bent of ouder omdat u vatbaarder kunt zijn voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk (zie rubriek 4 over mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal nauwkeurig overwegen of Rasitrio geschikt is voor U. Als u ouder bent dan 75 jaar, is het mogelijk dat uw arts uw bloeddruk vaker wil controleren.

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasitrio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Rasitrio niet in en praat met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis).
- itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen).
- kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen als u diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie heeft:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxeermiddelen, carbenoxolon, amfotericine of penicilline G.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, inclusief methyldopa.
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals noradrenaline of adrenaline.
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken, zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren, of om angina pectoris te behandelen.
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties.
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme.
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol.
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen).
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica (carbamazepine).
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties.
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren.
- pijnstillers, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers) (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn).
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen.
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties.
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt sommige types depressie te behandelen).
- sommige laxantia.
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol.
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen).
- vitamine D en calciumzouten.

- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz. of
 - een “angiotensine II receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- geneesmiddelen om het hartritme te reguleren.
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines).
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen, zoals bètablokkers en diazoxide.
- steroïden.
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide.
- artritis geneesmiddelen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van zweren en ontstekingen van de slokdarm (bv. carbenoxolon).
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen).
- amantadine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om Parkinson te behandelen, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen).
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse stoornissen zoals maag-darmkrampen, urineblaaskrampen, astma, wagenziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als hulpmiddel bij verdoving).
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed).
- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan).
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellings),
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol, amfotericine of penicilline G.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Omdat Rasitrio hydrochloorthiazide bevat, kunt u zich duizeliger voelen bij het opstaan als u alcohol drinkt gedurende uw behandeling met dit geneesmiddel, vooral als u opstaat vanuit een zittende houding.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Rasitrio vóórdat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel in te nemen in plaats van Rasitrio. Rasitrio wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasitrio wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u duizelig en slaperig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. Hoe gebruikt u Rasitrio?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering van Rasitrio is één tablet per dag.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel door met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U mag dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasitrio-tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Gemelde bijwerkingen van Rasitrio zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- lage bloeddruk
- zwelling van de handen, enkels en voeten (perifeer oedeem).

Licht onmiddellijk uw arts in als u bij het begin van de behandeling last krijgt van de volgende verschijnselen:

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasitrio kunnen optreden. Patiënten van 65 jaar of ouder zijn vatbaarder voor bijwerkingen in verband met een lage bloeddruk. Tijdens klinisch onderzoek kwam een lage bloeddruk meer voor bij patiënten die Rasitrio innamen dan bij deze die een dubbele combinatie innamen van aliskiren/amlodipine, aliskiren/hydrochloorthiazide of amlodipine/hydrochloorthiazide (zie rubriek 2).

De volgende, mogelijk ernstige bijwerkingen zijn gemeld met geneesmiddelen die aliskiren of amlodipine of hydrochloorthiazide alleen bevatten.

Aliskiren

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn (frequentie niet bekend):

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelkleuring van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis).

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (*komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers*)

- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid.

Soms (*komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*)

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- ernstige huidreacties/toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- lage bloeddruk
- hartkloppingen
- hoest
- jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria)
- verhoogde leverenzymen.

Zelden (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*)

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem).

Amlodipine

Bij patiënten die alleen amlodipine innemen, zijn de volgende gemeld:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn (vooral bij het begin van de behandeling)
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- zwelling van de enkels
- zwelling
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag).

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)

- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- lage bloeddruk
- buiten adem zijn
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- jeuk; huiduitslag
- veralgemeende huiduitslag
- gewrichtspijn
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers)

- verwarring.

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, netelroos, ademhalings- of slikproblemen, duizeligheid
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- hoesten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloeding, gevoelig of uitgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- leverfunctiestoornis die kan optreden in combinatie met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- angio-oedeem (moeilijk ademen, slikken of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong)
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond; droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen; uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon.

Hydrochloorthiazide

Bij patiënten die hydrochloorthiazide alleen innamen, werden de volgende bijwerkingen gemeld; de frequentie kan echter niet worden bepaald met de beschikbare gegevens:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- hoog calciumgehalte in het bloed
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- slaapstoornissen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- tinteling of gevoelloosheid
- gezichtsstoornis
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- diarree
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- suiker in de urine.

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, inclusief pneumonitis en longoedeem)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwakte
- blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen), zwakte (asthenie)
- koorts.

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasitrio.

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Rasitrio?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar Rasitrio tabletten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat), 10 mg amlodipine (als besylaat) en 25 mg hydrochloorthiazide. De overige bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rasitrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ovale tabletten, gegraveerd met “VIV” op één kant en “NVR” op de andere kant.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56, 98 tabletten in kalenderblisterverpakking. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) in kalenderblisterverpakking.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 of 90 tabletten in blisterverpakkingen.

Rasitrio is verkrijgbaar in verpakkingen met 56 x 1 tablet in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 98 x 1 tablet (2 verpakkingen met 49 x 1) in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd