

VEDLEGG I
PREPARATOMTÅLE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Fiolett hvit, oval, konveks, filmdrasjert tablett med skåret kant, preget med "YIY" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasitrio er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med en kombinasjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt samtidig ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Rasitrio er én tablett daglig.

Pasienter som tar aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid som enkelttabletter samtidig til samme tid hvert dag kan bytte til fast kombinasjonstablett med Rasitrio som inneholder samme dose av hver komponent.

Individuell dosetitrering med hver av de 3 komponentene gitt samtidig anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

Det er dokumentert en større risiko for bivirkninger relatert til hypotensjon for pasienter i alderen 65 år eller eldre som behandles med Rasitrio. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Anbefalt startdose for aliskiren hos denne gruppen pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Eldre pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er en svært begrenset mengde data tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt 5.2). Bruken av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre bør begrenses til pasienter som har oppnådd blodtrykkskontroll med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt

enkeltvis og samtidig og uten medfølgende sikkerhetsbekymringer, spesielt hypotensjon. Særsilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Rasitrio og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller pasienter med progressiv leversykdom. Ingen doseringsanbefalinger har blitt etablert for amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasitrio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasitrio bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Rasitrio bør ikke tas sammen med grapefruktjuice (se pkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor andre dihydropyridinderivater eller overfor andre sulfonamidderivater (se pkt. 6.1).
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasitrio-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt. Nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolytter skal utføres hvis samtidig administrering vurderes som helt nødvendig.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske pasienter i alderen 65 år og eldre

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre. Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Pasienter i alderen 65 år eller eldre er mer utsatt for hypotensjonsrelaterte bivirkninger som følge av behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Geriatriske pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Særskilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av Rasitrio hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasitrio i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasitrio, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasitrio bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasitrio seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oral elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasitrio bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Det er ikke dokumentert at Rasitrio reduserer eller hindrer diuretika-indusert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasitrio brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Det foreligger ingen data fra pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin ≥ 150 μ mol/l eller 1,70 mg/dl hos kvinner og ≥ 177 μ mol/l eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasitrio er

kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se pkt. 4.3 og 5.2). Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Som for andre legemidler som påvirker RAAS, bør det utvises forsiktighet når Rasitrio gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasitrio hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises når Rasitrio gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises ved bruk av amlodipin hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika ved behandling med Rasitrio. Samtidig bruk av Rasitrio og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasitrio kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nyrearteriestenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasitrio hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasitrio seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasitrio anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Rasitrio

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med hypertensjon indikerte ingen klinisk relevant endring i steady-state eksponering (AUC) og C_{max} av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid sammenlignet med de tilsvarende dobbelterapiene.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormoner (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot, kan samtidig bruk av

andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasitrio gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasitrio og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Informasjon om interaksjoner med aliskiren

Kontraindiserte (se pkt. 4.3)

- *Dobbel RAAS blokade*

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (P-gp)-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61% reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38% reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasitrio tas sammen med grapefruktjuice.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en inducer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50% i en klinisk studie. Andre inducere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76% eller 97%. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolument redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandlingen med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2).

Ingen interaksjoner

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 2\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ga mellom 20% og 30% endring i $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for aliskiren med 50%. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.
- *CYP450-interaksjoner*
Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).
- *P-gp-substrat eller svake hemmere*
Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og $C_{\max}$ for aliskiren med 50% ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.
- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*
Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77% økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Ikke anbefalt

- *Litium*

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Deres samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

- *Amantadin*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

- *Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induisert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

- *Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet*

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkenes tømmingshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

- *Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

- *Legemidler som kan indusere torsades de pointes*

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

- *Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium*

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

- *Betablokkere og diazoksid*

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

- *Ionebytterresiner*

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

- *Vitamin D og kalsiumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

- *Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

- *Cytotoksiske legemidler*

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

- *Digoksin eller andre digitalisglykosider*

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

- *Metyldopa*

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

- *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretika-indusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

- *Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasitrio skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasitrio ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har blitt assosiert med alvorlige misdannelser hos fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt. 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Rasitrio skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasitrio er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasitrio bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasitrio er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasitrio brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasitrio.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag og hydroklortiaziddoser opptil 4 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasitrio.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, døsighet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerhetsprofilen til Rasitrio som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasitrio og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Sikkerhetsinformasjon for Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene sett ved bruk av Rasitrio er hypotensjon og svimmelhet. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid) kan inntreffe for Rasitrio. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Informasjon om Rasitrio

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Perifert ødem

Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Forekomsten av perifert ødem i en korttids, dobbelt aktiv-kontrollert klinisk studie var 7,1% sammenlignet med 8,0% for aliskiren/amlodipin, 4,1% for amlodipin/hydroklortiazid og 2,0% for aliskiren/ hydroklortiazid dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids, aktiv-kontrollert studie var 4,9% med Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasitrio, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Palpasjoner, perifert ødem

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Leversykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria

Sjeldne: Angioødem, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi

Mindre vanlige: Forhøyede leverenzymmer

Sjeldne: Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod

*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

**Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn: I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon: Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Søvnløshet, stemningsleieforandringer (inkludert angst), depresjon
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Somnolens, hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
Mindre vanlige	Tremor, smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, parestesi
Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn)
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Palpitasjoner
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)

Karsykdommer	
Vanlige	Flushing
Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme
Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon), munntørrehet
Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingivalhyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer (oftest konsistent med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudavfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem
Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quincke-ødem, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Hevelser rundt anklene
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, nokuri, hyppigere vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem, fatigue
Mindre vanlige	Brystsmarter, asteni, smerter, sykdomsfølelse
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidal syndrom er rapportert.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasitrio. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi
Vanlige	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synssvekkelse
Ikke kjent	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne	Glukosuri

4.9 Overdosering

Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasitrio er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av kombinasjonen av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjerterytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasitrio bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 2 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (<2% av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA54

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere, amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Ved å kombinere disse gir den samlede effekten av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalsiumkanalmediert vasodilatasjon og natriumkloridutskillelse, en større blodtrykksreduksjon enn de tilsvarende dobbeltkombinasjonene alene.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Hos pasienter med hypotensjon har administrering av Rasitrio 1 gang daglig gitt klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk. Denne effekten ble opprettholdt

gjennom hele det 24-timer lange doseintervallet. Ved å benytte ambulatorisk blodtrykksmåling over 24 timer ble det sett en større blodtrykksreduksjon med Rasitrio sammenlignet med de enkelte dobbeltkombinasjonene for hver time, inkludert de tidlige morgentimene.

Rasitrio ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie med 1181 pasienter hvor 771 ble klassifisert med moderat hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT 160-180 mmHg) og 408 med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT >180 mmHg) ved baseline. Et stort antall pasienter var overvektige (49%) og over 14% av den totale populasjonen hadde diabetes. I løpet av de første 4 ukene med dobbeltblindet behandling fikk pasientene trippelkombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller dobbeltkombinasjonen aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Etter 4 uker ble dosen økt til aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg. (forsert opptitrering) for ytterligere 4 uker dobbeltblindet behandling.

I denne studien gav Rasitrio ved en dose på 300/10/25 mg en statistisk signifikant reduksjon av gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) fra baseline med 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon. Hos pasienter med alvorlig hypertensjon (SBT $\geq$ 180 mmHg), var reduksjonen fra baseline for Rasitrio og dobbeltkombinasjonene henholdsvis 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergruppe med 588 pasienter hvor pasienter i alderen >65 år var representert i liten grad og de i alderen >75 år i var representert svært liten grad, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk på 39,7/21,1 mmHg fra baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (undergruppen består av pasienter uten avvikende målinger, definert som forskjell mellom målinger av systolisk blodtrykk (SBT) $\geq$ 10 mmHg ved baseline eller endepunkt). Effekten av Rasitrio ble observert så tidlig som en uke etter påbegynt behandling. Den blodtrykksenkende effekten hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon var uavhengig av alder, kjønn, etnisk tilhørighet, kroppsmasseindeks og sykdommer assosiert med overvekt (metabolsk syndrom og diabetes).

Rasitrio ble forbundet med en signifikant reduksjon av plasmareninaktivitet (PRA) (-34%) fra baseline mens dobbeltkombinasjonen av amlodipin og hydroklortiazid økte PRA(+170%). Den kliniske betydningen av de ulike effektene på PRA er ikke kjent på nåværende tidspunkt.

I en 28 til 54 uker lang åpen sikkerhetsstudie ble effekt målt som sekundært endepunkt. Rasitrio gitt i en dose på 300/10/25 mg reduserte gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) med 37,3/21,8 mmHg i løpet av 28 til 54 uker. Rasitrios effekt ble opprettholdt gjennom ett års behandling uten tegn til tap av effekt.

I en randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie over 36 uker med eldre pasienter, hvor blodtrykket ikke var kontrollert med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBT $\geq$ 140 mmHg), ble det sett ytterligere blodtrykkssenkning av klinisk betydning ved endepunktet ved 36 uker hos pasienter som fikk Rasitrio i en dose på 300/10/25 mg (fra en reduksjon i gjennomsnittlig sittende SBT/gjennomsnittlig sittende DBT på 15,0/8,6 mmHg ved uke 22 til en reduksjon på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet i uke 36).

Rasitrio har blitt administrert til flere enn 1155 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 182 pasienter i ett år eller mer. Behandling med Rasitrio ble godt tolerert ved doser opp til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst av bivirkninger tilsvarende de tilsvarende dobbeltkombinasjonene, med unntak av symptomatisk hypotensjon. Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids aktiv-kontrollert studie var 4,9% med

Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av bivirkninger var uavhengig av kjønn, alder (med unntak av symptomatisk hypotensjon), kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående av natur. Det er svært begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig for pasienter i alderen >75 år eller for pasienter med betydelige komorbiditeter. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 3,6% av pasientene behandlet med Rasitrio mot 2,4% med aliskiren/amlodipin, 0,7% med aliskiren/hydroklortiazid og 2,7% med amlodipin/hydroklortiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80%. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98% for 300 mg dosen. 85 til 90% av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2% vs. 4,4%). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6% vs. 5,0%).

I en studie over 8 uker hos 754 geriatriske pasienter i alderen 65 år eller eldre med hypertensjon og geriatriske pasienter i alderen 75 år eller eldre (30%) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og

300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1%) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (<1%) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ikke avdekket noen endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren sammenlignet med placebo, i tillegg til vanlig behandling.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebo.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidet p=0,05). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % versus 30,2 %). Spesielt var det økt forekomst av nyre-dysfunksjon (14,0 % versus 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % versus 28,8 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,7 % versus 16,2 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,6 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemusculatur og vaskulær glatt musculatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt musculatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemusculatur og vaskulær glatt musculatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk.

Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i herteindeks uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), forhøyet HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), venstre ventrikel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), sigarettøyking (21,9%).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na^+Cl^- -symporteren ved å konkurrere om Cl^- -bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet

samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasitrio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid, ble maksimal-konsentrasjon oppnådd for aliskiren i løpet av 1-2 timer, for amlodipin i løpet av 8 timer og for hydroklortiazid i løpet av 2-3 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett er tilsvarende som ved administrering av individuelle doseringsformer.

Resultatene fra en studie av effekten av matinntak ved hjelp av et standard fettrik måltid sammen med 300/10/25 mg fast kombinasjonstablett viste at mat reduserer hastighet og grad av absorpsjon av aliskiren i den faste kombinasjonstabletten i tilsvarende grad som for aliskiren monoterapi. Mat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til amlodipin eller hydroklortiazid i den faste kombinasjonstabletten.

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3%. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85% og AUC med 70%. Måltid med lavt fettinnhold reduserer C_{max} med 76% og $AUC_{0-\infty}$ med 67% ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51%) og uavhengig av konsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78%). Ca. 1,4% av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6% av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter (alder 6-17 år) som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Tilgjengelige data antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64% og 80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i leveren, med 10% uforandret amlodipin og 60% metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

Linearitet

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ($T_{\max}$ ca. 2 timer).

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70% etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70%), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95% av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Linearitet

Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Rasitrio er en effektiv antihypertensiv behandling som tas én gang daglig hos voksne pasienter, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Som ventet for en substans som utskilles tilnærmet fullstendig via nyrene, vil nyrefunksjonen imidlertid være av stor betydning for kinetikken til hydroklortiazid. Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid, og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60%. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Geriatriske pasienter

Det er ingen tilgjengelige data fra systemisk eksponering av Rasitrio hos geriatriske pasienter. Når aliskiren gis alene til geriatriske pasienter (>65 år) er AUC 50% høyere enn hos unge pasienter. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Utskillelsen av amlodipin har en tendens til å reduseres med påfølgende økninger i AUC og halveringstid hos geriatriske pasienter. Spesiell forsiktighet er anbefalt ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år og eldre, og særskilt forsiktighet hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige. Det finnes ingen spesifikke data vedrørende effekten av hydroklortiazid hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Farmakokinetikken til Rasitrio er ikke undersøkt. En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis

22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin

Prekliniske toksikologistudier med Rasitrio alene er ikke utført ettersom slike studier er gjennomført for de individuelle komponentene.

De toksikologiske profilene for kombinasjonen av aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin er velkarakterisert i prekliniske studier. Begge kombinasjonene ble generelt godt tolerert hos rotter. Funn etter 2 og 14 uker lange orale toksisitetstudier var i samsvar med funn for de individuelle komponentene.

Aliskiren

Karsinogenet potensielt ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensielt. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensielt ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagenet potensielt i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus

tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Hydroklortiazid

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte in vitro-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Hydroklortiazid viste ingen skadelige effekt på fertilitet hos mus og rotter av begge kjønn i studier hvor disse artene, via maten, ble eksponert for doser opp til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag før paring og gjennom hele svangerskapet. Disse dosene av hydroklortiazid tilsvarer henholdsvis 19 og 1,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 25 mg/dag og en 60 kg pasient).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:
2 år

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:
2 år

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/730/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserosa, oval, konveks, filmdrasjert tablett med skåret kant, preget med "LIL" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasitrio er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med en kombinasjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt samtidig ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Rasitrio er én tablett daglig.

Pasienter som tar aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid som enkelttabletter samtidig til samme tid hvert dag kan bytte til fast kombinasjonstablett med Rasitrio som inneholder samme dose av hver komponent.

Individuell dosetitrering med hver av de 3 komponentene gitt samtidig anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

Det er dokumentert en større risiko for bivirkninger relatert til hypotensjon for pasienter i alderen 65 år eller eldre som behandles med Rasitrio. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Anbefalt startdose for aliskiren hos denne gruppen pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Eldre pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er en svært begrenset mengde data tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt 5.2). Bruken av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre bør begrenses til pasienter som har oppnådd blodtrykkskontroll med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt

enkeltvis og samtidig og uten medfølgende sikkerhetsbekymringer, spesielt hypotensjon. Særsilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Rasitrio og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller pasienter med progressiv leversykdom. Ingen doseringsanbefalinger har blitt etablert for amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasitrio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasitrio bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Rasitrio bør ikke tas sammen med grapefruktjuice (se pkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor andre dihydropyridinderivater eller overfor andre sulfonamidderivater (se pkt. 6.1).
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasitrio-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt. Nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolytter skal utføres hvis samtidig administrering vurderes som helt nødvendig.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske pasienter i alderen 65 år og eldre

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre. Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Pasienter i alderen 65 år eller eldre er mer utsatt for hypotensjonsrelaterte bivirkninger som følge av behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Geriatriske pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Særskilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av Rasitrio hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasitrio i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasitrio, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasitrio bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasitrio seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oral elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasitrio bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Det er ikke dokumentert at Rasitrio reduserer eller hindrer diuretika-indusert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasitrio brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Det foreligger ingen data fra pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin ≥ 150 μ mol/l eller 1,70 mg/dl hos kvinner og ≥ 177 μ mol/l eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasitrio er

kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se pkt. 4.3 og 5.2).. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Som for andre legemidler som påvirker RAAS, bør det utvises forsiktighet når Rasitrio gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasitrio hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises når Rasitrio gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises ved bruk av amlodipin hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika ved behandling med Rasitrio. Samtidig bruk av Rasitrio og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasitrio kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nyrearteriastenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasitrio hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriastenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasitrio seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasitrio anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Rasitrio

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med hypertensjon indikerte ingen klinisk relevant endring i steady-state eksponering (AUC) og C_{max} av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid sammenlignet med de tilsvarende dobbelterapiene.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormoner (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot, kan samtidig bruk av

andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasitrio gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasitrio og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Informasjon om interaksjoner med aliskiren

Kontraindiserte (se pkt. 4.3)

- *Dobbel RAAS blokade*

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (P-gp)-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61% reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38% reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasitrio tas sammen med grapefruktjuice.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en inducer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50% i en klinisk studie. Andre inducere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76% eller 97%. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandlingen med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2).

Ingen interaksjoner

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 2\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ga mellom 20% og 30% endring i $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for aliskiren med 50%. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.
- *CYP450-interaksjoner*
Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).
- *P-gp-substrat eller svake hemmere*
Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og $C_{\max}$ for aliskiren med 50% ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.
- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*
Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77% økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Ikke anbefalt

- *Litium*

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Deres samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

- *Amantadin*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

- *Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

- *Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet*

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkenes tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

- *Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

- *Legemidler som kan inducere torsades de pointes*

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan inducere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

- *Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium*

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

- *Betablokkere og diazoksid*

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

- *Ionebytterresiner*

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

- *Vitamin D og kalsiumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

- *Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

- *Cytotoksiske legemidler*

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

- *Digoksin eller andre digitalisglykosider*

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

- *Metyldopa*

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

- *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretikaindusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

- *Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasitrio skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasitrio ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har blitt assosiert med alvorlige misdannelser hos fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt. 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Rasitrio skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasitrio er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasitrio bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasitrio er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasitrio brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasitrio.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag og hydroklortiaziddoser opptil 4 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasitrio.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, døsighet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerhetsprofilen til Rasitrio som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasitrio og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Sikkerhetsinformasjon for Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene sett ved bruk av Rasitrio er hypotensjon og svimmelhet. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid) kan inntreffe for Rasitrio. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Informasjon om Rasitrio

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Perifert ødem

Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Forekomsten av perifert ødem i en korttids, dobbelt aktiv-kontrollert klinisk studie var 7,1% sammenlignet med 8,0% for aliskiren/amlodipin, 4,1% for amlodipin/hydroklortiazid og 2,0% for aliskiren/ hydroklortiazid dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids, aktiv-kontrollert studie var 4,9% med Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasitrio, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Palpasjoner, perifert ødem

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Leversykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria

Sjeldne: Angioødem, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi

Mindre vanlige: Forhøyede leverenzymmer

Sjeldne: Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod

*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

**Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn: I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon: Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Søvnløshet, stemningsleieforandringer (inkludert angst), depresjon
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Somnolens, hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
Mindre vanlige	Tremor, smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, parestesi
Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn)
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Palpitasjoner
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)

Karsykdommer	
Vanlige	Flushing
Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme
Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon), munntørrehet
Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingivalhyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer (oftest konsistent med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudavfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem
Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quincke-ødem, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Hevelser rundt anklene
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, nokuri, hyppigere vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem, fatigue
Mindre vanlige	Brystsmarter, asteni, smerter, sykdomsfølelse
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidal syndrom er rapportert.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasitrio. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi
Vanlige	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synssvekkelse
Ikke kjent	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne	Glukosuri

4.9 Overdosering

Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasitrio er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av kombinasjonen av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjerterytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasitrio bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 2 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (<2% av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA54

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere, amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Ved å kombinere disse gir den samlede effekten av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalsiumkanalmediert vasodilatasjon og natriumkloridutskillelse, en større blodtrykksreduksjon enn de tilsvarende dobbeltkombinasjonene alene.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Hos pasienter med hypotensjon har administrering av Rasitrio 1 gang daglig gitt klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk. Denne effekten ble opprettholdt

gjennom hele det 24-timer lange doseintervallet. Ved å benytte ambulatorisk blodtryksmåling over 24 timer ble det sett en større blodtryksreduksjon med Rasitrio sammenlignet med de enkelte dobbeltkombinasjonene for hver time, inkludert de tidlige morgentimene.

Rasitrio ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie med 1181 pasienter hvor 771 ble klassifisert med moderat hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT 160-180 mmHg) og 408 med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT >180 mmHg) ved baseline. Et stort antall pasienter var overvektige (49%) og over 14% av den totale populasjonen hadde diabetes. I løpet av de første 4 ukene med dobbeltblindet behandling fikk pasientene trippelkombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller dobbeltkombinasjonen aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Etter 4 uker ble dosen økt til aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg. (forsert opptitrering) for ytterligere 4 uker dobbeltblindet behandling.

I denne studien gav Rasitrio ved en dose på 300/10/25 mg en statistisk signifikant reduksjon av gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) fra baseline med 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon. Hos pasienter med alvorlig hypertensjon (SBT $\geq$ 180 mmHg), var reduksjonen fra baseline for Rasitrio og dobbeltkombinasjonene henholdsvis 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergruppe med 588 pasienter hvor pasienter i alderen >65 år var representert i liten grad og de i alderen >75 år i var representert svært liten grad, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk på 39,7/21,1 mmHg fra baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (undergruppen består av pasienter uten avvikende målinger, definert som forskjell mellom målinger av systolisk blodtrykk (SBT) $\geq$ 10 mmHg ved baseline eller endepunkt). Effekten av Rasitrio ble observert så tidlig som en uke etter påbegynt behandling. Den blodtrykksenkende effekten hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon var uavhengig av alder, kjønn, etnisk tilhørighet, kroppsmasseindeks og sykdommer assosiert med overvekt (metabolsk syndrom og diabetes).

Rasitrio ble forbundet med en signifikant reduksjon av plasmareninaktivitet (PRA) (-34%) fra baseline mens dobbeltkombinasjonen av amlodipin og hydroklortiazid økte PRA(+170%). Den kliniske betydningen av de ulike effektene på PRA er ikke kjent på nåværende tidspunkt.

I en 28 til 54 uker lang åpen sikkerhetsstudie ble effekt målt som sekundært endepunkt. Rasitrio gitt i en dose på 300/10/25 mg reduserte gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) med 37,3/21,8 mmHg i løpet av 28 til 54 uker. Rasitrios effekt ble opprettholdt gjennom ett års behandling uten tegn til tap av effekt.

I en randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie over 36 uker med eldre pasienter, hvor blodtrykket ikke var kontrollert med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBT $\geq$ 140 mmHg), ble det sett ytterligere blodtrykkssenkning av klinisk betydning ved endepunktet ved 36 uker hos pasienter som fikk Rasitrio i en dose på 300/10/25 mg (fra en reduksjon i gjennomsnittlig sittende SBT/gjennomsnittlig sittende DBT på 15,0/8,6 mmHg ved uke 22 til en reduksjon på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet i uke 36).

Rasitrio har blitt administrert til flere enn 1155 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 182 pasienter i ett år eller mer. Behandling med Rasitrio ble godt tolerert ved doser opp til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst av bivirkninger tilsvarende de tilsvarende dobbeltkombinasjonene, med unntak av symptomatisk hypotensjon. Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids aktiv-kontrollert studie var 4,9% med

Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av bivirkninger var uavhengig av kjønn, alder (med unntak av symptomatisk hypotensjon), kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående av natur. Det er svært begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig for pasienter i alderen >75 år eller for pasienter med betydelige komorbiditeter. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 3,6% av pasientene behandlet med Rasitrio mot 2,4% med aliskiren/amlodipin, 0,7% med aliskiren/hydroklortiazid og 2,7% med amlodipin/hydroklortiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80%. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98% for 300 mg dosen. 85 til 90% av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2% vs. 4,4%). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6% vs. 5,0%).

I en studie over 8 uker hos 754 geriatriske pasienter i alderen 65 år eller eldre med hypertensjon og geriatriske pasienter i alderen 75 år eller eldre (30%) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og

300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1%) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (<1%) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ikke avdekket noen endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren sammenlignet med placebo, i tillegg til vanlig behandling.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebo.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidet p=0,05). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % versus 30,2 %). Spesielt var det økt forekomst av nyrefunksjon (14,0 % versus 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % versus 28,8 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,7 % versus 16,2 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,6 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk.

Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i herteindeks uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), forhøyet HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), sigarettøyking (21,9%).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na^+Cl^- -symporteren ved å konkurrere om Cl^- -bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet

samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasitrio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid, ble maksimal-konsentrasjon oppnådd for aliskiren i løpet av 1-2 timer, for amlodipin i løpet av 8 timer og for hydroklortiazid i løpet av 2-3 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett er tilsvarende som ved administrering av individuelle doseringsformer.

Resultatene fra en studie av effekten av matinntak ved hjelp av et standard fettrik måltid sammen med 300/10/25 mg fast kombinasjonstablett viste at mat reduserer hastighet og grad av absorpsjon av aliskiren i den faste kombinasjonstabletten i tilsvarende grad som for aliskiren monoterapi. Mat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til amlodipin eller hydroklortiazid i den faste kombinasjonstabletten.

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3%. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85% og AUC med 70%. Måltid med lavt fettinnhold reduserer C_{max} med 76% og $AUC_{0-\infty}$ med 67% ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51%) og uavhengig av konsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78%). Ca. 1,4% av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6% av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter (alder 6-17 år) som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Tilgjengelige data antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64% og 80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i leveren, med 10% uforandret amlodipin og 60% metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

Linearitet

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (T_{max} ca. 2 timer).

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70% etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70%), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95% av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Linearitet

Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Rasitrio er en effektiv antihypertensiv behandling som tas én gang daglig hos voksne pasienter, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og C_{max} for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Som ventet for en substans som utskilles tilnærmet fullstendig via nyrene, vil nyrefunksjonen imidlertid være av stor betydning for kinetikken til hydroklortiazid. Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid, og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60%. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Geriatriske pasienter

Det er ingen tilgjengelige data fra systemisk eksponering av Rasitrio hos geriatriske pasienter. Når aliskiren gis alene til geriatriske pasienter (>65 år) er AUC 50% høyere enn hos unge pasienter. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Utskillelsen av amlodipin har en tendens til å reduseres med påfølgende økninger i AUC og halveringstid hos geriatriske pasienter. Spesiell forsiktighet er anbefalt ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år og eldre, og særskilt forsiktighet hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige. Det finnes ingen spesifikke data vedrørende effekten av hydroklortiazid hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Farmakokinetikken til Rasitrio er ikke undersøkt. En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis

22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin

Prekliniske toksikologistudier med Rasitrio alene er ikke utført ettersom slike studier er gjennomført for de individuelle komponentene.

De toksikologiske profilene for kombinasjonen av aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin er velkarakterisert i prekliniske studier. Begge kombinasjonene ble generelt godt tolerert hos rotter. Funn etter 2 og 14 uker lange orale toksisitetstudier var i samsvar med funn for de individuelle komponentene.

Aliskiren

Karsinogenet potensielt ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensielt. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensielt ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagenet potensielt i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus

tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m^2) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Hydroklortiazid

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte in vitro-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Hydroklortiazid viste ingen skadelige effekt på fertilitet hos mus og rotter av begge kjønn i studier hvor disse artene, via maten, ble eksponert for doser opp til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag før paring og gjennom hele svangerskapet. Disse dosene av hydroklortiazid tilsvarer henholdsvis 19 og 1,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m^2 (beregninger forutsetter en oral dose på 25 mg/dag og en 60 kg pasient).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:
2 år

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:
2 år

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/730/013-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Svak brunoransje, oval, konveks, filmdrasjert tablett med skåret kant, preget med "OIO" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasitrio er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med en kombinasjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt samtidig ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Rasitrio er én tablett daglig.

Pasienter som tar aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid som enkelttabletter samtidig til samme tid hvert dag kan bytte til fast kombinasjonstablett med Rasitrio som inneholder samme dose av hver komponent.

Individuell dosetitrering med hver av de 3 komponentene gitt samtidig anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

Det er dokumentert en større risiko for bivirkninger relatert til hypotensjon for pasienter i alderen 65 år eller eldre som behandles med Rasitrio. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Anbefalt startdose for aliskiren hos denne gruppen pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Eldre pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er en svært begrenset mengde data tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt 5.2). Bruken av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre bør begrenses til pasienter som har oppnådd blodtrykkskontroll med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt

enkeltvis og samtidig og uten medfølgende sikkerhetsbekymringer, spesielt hypotensjon. Særsilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Rasitrio og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller pasienter med progressiv leversykdom. Ingen doseringsanbefalinger har blitt etablert for amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasitrio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasitrio bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Rasitrio bør ikke tas sammen med grapefruktjuice (se pkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor andre dihydropyridinderivater eller overfor andre sulfonamidderivater (se pkt. 6.1).
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasitrio-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt. Nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolytter skal utføres hvis samtidig administrering vurderes som helt nødvendig.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske pasienter i alderen 65 år og eldre

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre. Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Pasienter i alderen 65 år eller eldre er mer utsatt for hypotensjonsrelaterte bivirkninger som følge av behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Geriatriske pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Særskilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av Rasitrio hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasitrio i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasitrio, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasitrio bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasitrio seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oral elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasitrio bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Det er ikke dokumentert at Rasitrio reduserer eller hindrer diuretika-indusert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasitrio brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Det foreligger ingen data fra pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinner og ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasitrio er

kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se pkt. 4.3 og 5.2).. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Som for andre legemidler som påvirker RAAS, bør det utvises forsiktighet når Rasitrio gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasitrio hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises når Rasitrio gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises ved bruk av amlodipin hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika ved behandling med Rasitrio. Samtidig bruk av Rasitrio og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasitrio kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korleksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nyrearteristenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasitrio hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteristenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteristenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasitrio seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasitrio anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Rasitrio

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med hypertensjon indikerte ingen klinisk relevant endring i steady-state eksponering (AUC) og C_{max} av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid sammenlignet med de tilsvarende dobbelterapiene.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormoner (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot, kan samtidig bruk av

andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasitrio gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasitrio og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Informasjon om interaksjoner med aliskiren

Kontraindiserte (se pkt. 4.3)

- *Dobbel RAAS blokade*

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (P-gp)-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61% reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38% reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasitrio tas sammen med grapefruktjuice.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en inducer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskirens med ca. 50% i en klinisk studie. Andre inducere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76% eller 97%. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolumet redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandlingen med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2).

Ingen interaksjoner

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 2\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ga mellom 20% og 30% endring i $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for aliskiren med 50%. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.
- *CYP450-interaksjoner*
Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller induksjon av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).
- *P-gp-substrat eller svake hemmere*
Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og $C_{\max}$ for aliskiren med 50% ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.
- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*
Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77% økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Ikke anbefalt

- *Litium*

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Deres samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

- *Amantadin*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

- *Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induisert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

- *Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet*

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkenes tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

- *Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

- *Legemidler som kan inducere torsades de pointes*

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan inducere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

- *Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium*

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

- *Betablokkere og diazoksid*

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

- *Ionebytterresiner*

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

- *Vitamin D og kalsiumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

- *Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

- *Cytotoksiske legemidler*

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

- *Digoksin eller andre digitalisglykosider*

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

- *Metyldopa*

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

- *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretika-indusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

- *Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasitrio skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasitrio ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har blitt assosiert med alvorlige misdannelser hos fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt. 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Rasitrio skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasitrio er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasitrio bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasitrio er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasitrio brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasitrio.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag og hydroklortiaziddoser opptil 4 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasitrio.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, døsighet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerhetsprofilen til Rasitrio som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasitrio og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Sikkerhetsinformasjon for Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene sett ved bruk av Rasitrio er hypotensjon og svimmelhet. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid) kan inntreffe for Rasitrio. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Informasjon om Rasitrio

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Perifert ødem

Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Forekomsten av perifert ødem i en korttids, dobbelt aktiv-kontrollert klinisk studie var 7,1% sammenlignet med 8,0% for aliskiren/amlodipin, 4,1% for amlodipin/hydroklortiazid og 2,0% for aliskiren/ hydroklortiazid dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids, aktiv-kontrollert studie var 4,9% med Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasitrio, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Palpasjoner, perifert ødem

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Leversykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria

Sjeldne: Angioødem, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi

Mindre vanlige: Forhøyede leverenzymmer

Sjeldne: Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod

*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

**Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn: I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon: Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Søvnløshet, stemningsleieforandringer (inkludert angst), depresjon
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Somnolens, hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
Mindre vanlige	Tremor, smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, parestesi
Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn)
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Palpitasjoner
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)

Karsykdommer	
Vanlige	Flushing
Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme
Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon), munntørrehet
Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingivalhyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer (oftest konsistent med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudavfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem
Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quincke-ødem, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Hevelser rundt anklene
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, nokuri, hyppigere vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem, fatigue
Mindre vanlige	Brystmerter, asteni, smerter, sykdomsfølelse
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidal syndrom er rapportert.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasitrio. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi
Vanlige	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synssvekkelse
Ikke kjent	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne	Glukosuri

4.9 Overdosering

Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasitrio er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av kombinasjonen av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjerterytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasitrio bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 2 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (<2% av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA54

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere, amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Ved å kombinere disse gir den samlede effekten av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalsiumkanalmediert vasodilatasjon og natriumkloridutskillelse, en større blodtrykksreduksjon enn de tilsvarende dobbeltkombinasjonene alene.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Hos pasienter med hypotensjon har administrering av Rasitrio 1 gang daglig gitt klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk. Denne effekten ble opprettholdt

gjennom hele det 24-timer lange doseintervallet. Ved å benytte ambulatorisk blodtryksmåling over 24 timer ble det sett en større blodtryksreduksjon med Rasitrio sammenlignet med de enkelte dobbeltkombinasjonene for hver time, inkludert de tidlige morgentimene.

Rasitrio ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie med 1181 pasienter hvor 771 ble klassifisert med moderat hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT 160-180 mmHg) og 408 med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT >180 mmHg) ved baseline. Et stort antall pasienter var overvektige (49%) og over 14% av den totale populasjonen hadde diabetes. I løpet av de første 4 ukene med dobbeltblindet behandling fikk pasientene trippelkombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller dobbeltkombinasjonen aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Etter 4 uker ble dosen økt til aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg. (forsert opptitrering) for ytterligere 4 uker dobbeltblindet behandling.

I denne studien gav Rasitrio ved en dose på 300/10/25 mg en statistisk signifikant reduksjon av gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) fra baseline med 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon. Hos pasienter med alvorlig hypertensjon (SBT $\geq$ 180 mmHg), var reduksjonen fra baseline for Rasitrio og dobbeltkombinasjonene henholdsvis 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergruppe med 588 pasienter hvor pasienter i alderen >65 år var representert i liten grad og de i alderen >75 år i var representert svært liten grad, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk på 39,7/21,1 mmHg fra baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (undergruppen består av pasienter uten avvikende målinger, definert som forskjell mellom målinger av systolisk blodtrykk (SBT) $\geq$ 10 mmHg ved baseline eller endepunkt). Effekten av Rasitrio ble observert så tidlig som en uke etter påbegynt behandling. Den blodtrykksenkende effekten hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon var uavhengig av alder, kjønn, etnisk tilhørighet, kroppsmasseindeks og sykdommer assosiert med overvekt (metabolsk syndrom og diabetes).

Rasitrio ble forbundet med en signifikant reduksjon av plasmareninaktivitet (PRA) (-34%) fra baseline mens dobbeltkombinasjonen av amlodipin og hydroklortiazid økte PRA(+170%). Den kliniske betydningen av de ulike effektene på PRA er ikke kjent på nåværende tidspunkt.

I en 28 til 54 uker lang åpen sikkerhetsstudie ble effekt målt som sekundært endepunkt. Rasitrio gitt i en dose på 300/10/25 mg reduserte gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) med 37,3/21,8 mmHg i løpet av 28 til 54 uker. Rasitrios effekt ble opprettholdt gjennom ett års behandling uten tegn til tap av effekt.

I en randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie over 36 uker med eldre pasienter, hvor blodtrykket ikke var kontrollert med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBT $\geq$ 140 mmHg), ble det sett ytterligere blodtrykkssenkning av klinisk betydning ved endepunktet ved 36 uker hos pasienter som fikk Rasitrio i en dose på 300/10/25 mg (fra en reduksjon i gjennomsnittlig sittende SBT/gjennomsnittlig sittende DBT på 15,0/8,6 mmHg ved uke 22 til en reduksjon på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet i uke 36).

Rasitrio har blitt administrert til flere enn 1155 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 182 pasienter i ett år eller mer. Behandling med Rasitrio ble godt tolerert ved doser opp til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst av bivirkninger tilsvarende de tilsvarende dobbeltkombinasjonene, med unntak av symptomatisk hypotensjon. Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids aktiv-kontrollert studie var 4,9% med

Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av bivirkninger var uavhengig av kjønn, alder (med unntak av symptomatisk hypotensjon), kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående av natur. Det er svært begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig for pasienter i alderen >75 år eller for pasienter med betydelige komorbiditeter. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 3,6% av pasientene behandlet med Rasitrio mot 2,4% med aliskiren/amlodipin, 0,7% med aliskiren/hydroklortiazid og 2,7% med amlodipin/hydroklortiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80%. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98% for 300 mg dosen. 85 til 90% av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2% vs. 4,4%). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6% vs. 5,0%).

I en studie over 8 uker hos 754 geriatriske pasienter i alderen 65 år eller eldre med hypertensjon og geriatriske pasienter i alderen 75 år eller eldre (30%) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og

300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1%) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (<1%) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ikke avdekket noen endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren sammenlignet med placebo, i tillegg til vanlig behandling.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebo.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidet p=0,05). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % versus 30,2 %). Spesielt var det økt forekomst av nyredysfunksjon (14,0 % versus 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % versus 28,8 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,7 % versus 16,2 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,6 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk.

Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i herteindeks uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), forhøyet HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), venstre ventrikel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), sigarettøyking (21,9%).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na^+Cl^- -symporteren ved å konkurrere om Cl^- -bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet

samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasitrio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid, ble maksimal-konsentrasjon oppnådd for aliskiren i løpet av 1-2 timer, for amlodipin i løpet av 8 timer og for hydroklortiazid i løpet av 2-3 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett er tilsvarende som ved administrering av individuelle doseringsformer.

Resultatene fra en studie av effekten av matinntak ved hjelp av et standard fettrik måltid sammen med 300/10/25 mg fast kombinasjonstablett viste at mat reduserer hastighet og grad av absorpsjon av aliskiren i den faste kombinasjonstabletten i tilsvarende grad som for aliskiren monoterapi. Mat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til amlodipin eller hydroklortiazid i den faste kombinasjonstabletten.

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3%. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85% og AUC med 70%. Måltid med lavt fettinnhold reduserer C_{max} med 76% og $AUC_{0-\infty}$ med 67% ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51%) og uavhengig av konsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78%). Ca. 1,4% av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6% av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter (alder 6-17 år) som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Tilgjengelige data antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64% og 80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i leveren, med 10% uforandret amlodipin og 60% metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

Linearitet

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ($T_{\max}$ ca. 2 timer).

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70% etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70%), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95% av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Linearitet

Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Rasitrio er en effektiv antihypertensiv behandling som tas én gang daglig hos voksne pasienter, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Som ventet for en substans som utskilles tilnærmet fullstendig via nyrene, vil nyrefunksjonen imidlertid være av stor betydning for kinetikken til hydroklortiazid. Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid, og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60%. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Geriatriske pasienter

Det er ingen tilgjengelige data fra systemisk eksponering av Rasitrio hos geriatriske pasienter. Når aliskiren gis alene til geriatriske pasienter (>65 år) er AUC 50% høyere enn hos unge pasienter. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Utskillelsen av amlodipin har en tendens til å reduseres med påfølgende økninger i AUC og halveringstid hos geriatriske pasienter. Spesiell forsiktighet er anbefalt ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år og eldre, og særskilt forsiktighet hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige. Det finnes ingen spesifikke data vedrørende effekten av hydroklortiazid hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Farmakokinetikken til Rasitrio er ikke undersøkt. En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis

22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin

Prekliniske toksikologistudier med Rasitrio alene er ikke utført ettersom slike studier er gjennomført for de individuelle komponentene.

De toksikologiske profilene for kombinasjonen av aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin er velkarakterisert i prekliniske studier. Begge kombinasjonene ble generelt godt tolerert hos rotter. Funn etter 2 og 14 uker lange orale toksisitetstudier var i samsvar med funn for de individuelle komponentene.

Aliskiren

Karsinogenet potensielt ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensielt. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensielt ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagenet potensielt i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus

tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Hydroklortiazid

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte in vitro-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Hydroklortiazid viste ingen skadelige effekt på fertilitet hos mus og rotter av begge kjønn i studier hvor disse artene, via maten, ble eksponert for doser opp til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag før paring og gjennom hele svangerskapet. Disse dosene av hydroklortiazid tilsvarer henholdsvis 19 og 1,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 25 mg/dag og en 60 kg pasient).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:
2 år

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:
2 år

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/730/025-036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserød, oval, konveks, filmdrasjert tablett med skåret kant, preget med "UIU" på en side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasitrio er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med en kombinasjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt samtidig ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Rasitrio er én tablett daglig.

Pasienter som tar aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid som enkelttabletter samtidig til samme tid hvert dag kan bytte til fast kombinasjonstablett med Rasitrio som inneholder samme dose av hver komponent.

Individuell dosetitrering med hver av de 3 komponentene gitt samtidig anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

Det er dokumentert en større risiko for bivirkninger relatert til hypotensjon for pasienter i alderen 65 år eller eldre som behandles med Rasitrio. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Anbefalt startdose for aliskiren hos denne gruppen pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Eldre pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er en svært begrenset mengde data tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt 5.2). Bruken av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre bør begrenses til pasienter som har oppnådd blodtrykkskontroll med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt

enkeltvis og samtidig og uten medfølgende sikkerhetsbekymringer, spesielt hypotensjon. Særsilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Rasitrio og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller pasienter med progressiv leversykdom. Ingen doseringsanbefalinger har blitt etablert for amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasitrio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasitrio bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Rasitrio bør ikke tas sammen med grapefruktjuice (se pkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor andre dihydropyridinderivater eller overfor andre sulfonamidderivater (se pkt. 6.1).
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasitrio-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt. Nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolytter skal utføres hvis samtidig administrering vurderes som helt nødvendig.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske pasienter i alderen 65 år og eldre

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre. Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Pasienter i alderen 65 år eller eldre er mer utsatt for hypotensjonsrelaterte bivirkninger som følge av behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Geriatriske pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Særskilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av Rasitrio hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasitrio i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasitrio, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasitrio bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasitrio seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oral elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasitrio bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Det er ikke dokumentert at Rasitrio reduserer eller hindrer diuretika-indusert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasitrio brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Det foreligger ingen data fra pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin ≥ 150 μ mol/l eller 1,70 mg/dl hos kvinner og ≥ 177 μ mol/l eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasitrio er

kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se pkt. 4.3 og 5.2).. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Som for andre legemidler som påvirker RAAS, bør det utvises forsiktighet når Rasitrio gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasitrio hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises når Rasitrio gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises ved bruk av amlodipin hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika ved behandling med Rasitrio. Samtidig bruk av Rasitrio og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasitrio kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nyrearteriastenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasitrio hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriastenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasitrio seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasitrio anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Rasitrio

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med hypertensjon indikerte ingen klinisk relevant endring i steady-state eksponering (AUC) og $C_{\max}$ av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid sammenlignet med de tilsvarende dobbelterapiene.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormoner (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot, kan samtidig bruk av

andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasitrio gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasitrio og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Informasjon om interaksjoner med aliskiren

Kontraindiserte (se pkt. 4.3)

- *Dobbel RAAS blokade*

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (P-gp)-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61% reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38% reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasitrio tas sammen med grapefruktjuice.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en inducer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50% i en klinisk studie. Andre inducere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76% eller 97%. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolument redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandlingen med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2).

Ingen interaksjoner

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 2\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ga mellom 20% og 30% endring i $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for aliskiren med 50%. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.
- *CYP450-interaksjoner*
Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).
- *P-gp-substrat eller svake hemmere*
Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og $C_{\max}$ for aliskiren med 50% ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.
- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*
Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77% økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Ikke anbefalt

- *Litium*

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Deres samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

- *Amantadin*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

- *Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

- *Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet*

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkenes tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

- *Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

- *Legemidler som kan indusere torsades de pointes*

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

- *Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium*

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

- *Betablokkere og diazoksid*

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

- *Ionebytterresiner*

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

- *Vitamin D og kalsiumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

- *Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

- *Cytotoksiske legemidler*

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

- *Digoksin eller andre digitalisglykosider*

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

- *Metyldopa*

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

- *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretikaindusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

- *Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasitrio skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasitrio ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har blitt assosiert med alvorlige misdannelser hos fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt. 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Rasitrio skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasitrio er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasitrio bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasitrio er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasitrio brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasitrio.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag og hydroklortiaziddoser opptil 4 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasitrio.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, døsighet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerhetsprofilen til Rasitrio som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasitrio og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Sikkerhetsinformasjon for Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene sett ved bruk av Rasitrio er hypotensjon og svimmelhet. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid) kan inntreffe for Rasitrio. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Informasjon om Rasitrio

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Perifert ødem

Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Forekomsten av perifert ødem i en korttids, dobbelt aktiv-kontrollert klinisk studie var 7,1% sammenlignet med 8,0% for aliskiren/amlodipin, 4,1% for amlodipin/hydroklortiazid og 2,0% for aliskiren/ hydroklortiazid dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids, aktiv-kontrollert studie var 4,9% med Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasitrio, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Palpasjoner, perifert ødem

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Leversykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria

Sjeldne: Angioødem, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi

Mindre vanlige: Forhøyede leverenzymmer

Sjeldne: Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod

*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

**Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn: I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon: Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Søvnløshet, stemningsleieforandringer (inkludert angst), depresjon
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Somnolens, hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
Mindre vanlige	Tremor, smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, parestesi
Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn)
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Palpitasjoner
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)

Karsykdommer	
Vanlige	Flushing
Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme
Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon), munntørrehet
Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingivalhyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer (oftest konsistent med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudavfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem
Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quincke-ødem, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Hevelser rundt anklene
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskeltremor, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, nokuri, hyppigere vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem, fatigue
Mindre vanlige	Brystsmerte, asteni, smerter, sykdomsfølelse
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidal syndrom er rapportert.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasitrio. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi
Vanlige	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synssvekkelse
Ikke kjent	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne	Glukosuri

4.9 Overdosering

Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasitrio er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av kombinasjonen av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjerterytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasitrio bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 2 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (<2% av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA54

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere, amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Ved å kombinere disse gir den samlede effekten av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalsiumkanalmediert vasodilatasjon og natriumkloridutskillelse, en større blodtrykksreduksjon enn de tilsvarende dobbeltkombinasjonene alene.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Hos pasienter med hypotensjon har administrering av Rasitrio 1 gang daglig gitt klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk. Denne effekten ble opprettholdt

gjennom hele det 24-timer lange doseintervallet. Ved å benytte ambulatorisk blodtryksmåling over 24 timer ble det sett en større blodtryksreduksjon med Rasitrio sammenlignet med de enkelte dobbeltkombinasjonene for hver time, inkludert de tidlige morgentimene.

Rasitrio ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie med 1181 pasienter hvor 771 ble klassifisert med moderat hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT 160-180 mmHg) og 408 med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT >180 mmHg) ved baseline. Et stort antall pasienter var overvektige (49%) og over 14% av den totale populasjonen hadde diabetes. I løpet av de første 4 ukene med dobbeltblindet behandling fikk pasientene trippelkombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller dobbeltkombinasjonen aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Etter 4 uker ble dosen økt til aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg. (forsert opptitrering) for ytterligere 4 uker dobbeltblindet behandling.

I denne studien gav Rasitrio ved en dose på 300/10/25 mg en statistisk signifikant reduksjon av gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) fra baseline med 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon. Hos pasienter med alvorlig hypertensjon (SBT $\geq$ 180 mmHg), var reduksjonen fra baseline for Rasitrio og dobbeltkombinasjonene henholdsvis 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergruppe med 588 pasienter hvor pasienter i alderen >65 år var representert i liten grad og de i alderen >75 år i var representert svært liten grad, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk på 39,7/21,1 mmHg fra baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (undergruppen består av pasienter uten avvikende målinger, definert som forskjell mellom målinger av systolisk blodtrykk (SBT) $\geq$ 10 mmHg ved baseline eller endepunkt). Effekten av Rasitrio ble observert så tidlig som en uke etter påbegynt behandling. Den blodtrykksenkende effekten hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon var uavhengig av alder, kjønn, etnisk tilhørighet, kroppsmasseindeks og sykdommer assosiert med overvekt (metabolsk syndrom og diabetes).

Rasitrio ble forbundet med en signifikant reduksjon av plasmareninaktivitet (PRA) (-34%) fra baseline mens dobbeltkombinasjonen av amlodipin og hydroklortiazid økte PRA(+170%). Den kliniske betydningen av de ulike effektene på PRA er ikke kjent på nåværende tidspunkt.

I en 28 til 54 uker lang åpen sikkerhetsstudie ble effekt målt som sekundært endepunkt. Rasitrio gitt i en dose på 300/10/25 mg reduserte gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) med 37,3/21,8 mmHg i løpet av 28 til 54 uker. Rasitrios effekt ble opprettholdt gjennom ett års behandling uten tegn til tap av effekt.

I en randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie over 36 uker med eldre pasienter, hvor blodtrykket ikke var kontrollert med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBT $\geq$ 140 mmHg), ble det sett ytterligere blodtrykkssenkning av klinisk betydning ved endepunktet ved 36 uker hos pasienter som fikk Rasitrio i en dose på 300/10/25 mg (fra en reduksjon i gjennomsnittlig sittende SBT/gjennomsnittlig sittende DBT på 15,0/8,6 mmHg ved uke 22 til en reduksjon på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet i uke 36).

Rasitrio har blitt administrert til flere enn 1155 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 182 pasienter i ett år eller mer. Behandling med Rasitrio ble godt tolerert ved doser opp til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst av bivirkninger tilsvarende de tilsvarende dobbeltkombinasjonene, med unntak av symptomatisk hypotensjon. Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids aktiv-kontrollert studie var 4,9% med

Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av bivirkninger var uavhengig av kjønn, alder (med unntak av symptomatisk hypotensjon), kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående av natur. Det er svært begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig for pasienter i alderen >75 år eller for pasienter med betydelige komorbiditeter. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 3,6% av pasientene behandlet med Rasitrio mot 2,4% med aliskiren/amlodipin, 0,7% med aliskiren/hydroklortiazid og 2,7% med amlodipin/hydroklortiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80%. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98% for 300 mg dosen. 85 til 90% av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2% vs. 4,4%). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6% vs. 5,0%).

I en studie over 8 uker hos 754 geriatriske pasienter i alderen 65 år eller eldre med hypertensjon og geriatriske pasienter i alderen 75 år eller eldre (30%) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og

300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1%) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (<1%) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ikke avdekket noen endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren sammenlignet med placebo, i tillegg til vanlig behandling.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebo.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidet p=0,05). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % versus 30,2 %). Spesielt var det økt forekomst av nyrefunksjon (14,0 % versus 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % versus 28,8 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,7 % versus 16,2 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,6 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk.

Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i herteindeks uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), forhøyet HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), sigarettøyking (21,9%).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na^+Cl^- -symporteren ved å konkurrere om Cl^- -bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet

samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasitrio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid, ble maksimal-konsentrasjon oppnådd for aliskiren i løpet av 1-2 timer, for amlodipin i løpet av 8 timer og for hydroklortiazid i løpet av 2-3 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett er tilsvarende som ved administrering av individuelle doseringsformer.

Resultatene fra en studie av effekten av matinntak ved hjelp av et standard fettrik måltid sammen med 300/10/25 mg fast kombinasjonstablett viste at mat reduserer hastighet og grad av absorpsjon av aliskiren i den faste kombinasjonstabletten i tilsvarende grad som for aliskiren monoterapi. Mat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til amlodipin eller hydroklortiazid i den faste kombinasjonstabletten.

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3%. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85% og AUC med 70%. Måltid med lavt fettinnhold reduserer C_{max} med 76% og $AUC_{0-\infty}$ med 67% ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51%) og uavhengig av konsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78%). Ca. 1,4% av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6% av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter (alder 6-17 år) som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Tilgjengelige data antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64% og 80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i leveren, med 10% uforandret amlodipin og 60% metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

Linearitet

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ($T_{\max}$ ca. 2 timer).

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70% etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70%), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95% av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Linearitet

Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Rasitrio er en effektiv antihypertensiv behandling som tas én gang daglig hos voksne pasienter, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.3). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Som ventet for en substans som utskilles tilnærmet fullstendig via nyrene, vil nyrefunksjonen imidlertid være av stor betydning for kinetikken til hydroklortiazid. Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid, og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60%. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Geriatriske pasienter

Det er ingen tilgjengelige data fra systemisk eksponering av Rasitrio hos geriatriske pasienter. Når aliskiren gis alene til geriatriske pasienter (>65 år) er AUC 50% høyere enn hos unge pasienter. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Utskillelsen av amlodipin har en tendens til å reduseres med påfølgende økninger i AUC og halveringstid hos geriatriske pasienter. Spesiell forsiktighet er anbefalt ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år og eldre, og særskilt forsiktighet hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige. Det finnes ingen spesifikke data vedrørende effekten av hydroklortiazid hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Farmakokinetikken til Rasitrio er ikke undersøkt. En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis

22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin

Prekliniske toksikologistudier med Rasitrio alene er ikke utført ettersom slike studier er gjennomført for de individuelle komponentene.

De toksikologiske profilene for kombinasjonen av aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin er velkarakterisert i prekliniske studier. Begge kombinasjonene ble generelt godt tolerert hos rotter. Funn etter 2 og 14 uker lange orale toksisitetstudier var i samsvar med funn for de individuelle komponentene.

Aliskiren

Karsinogenet potensielt ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensielt. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensielt ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagenet potensielt i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus

tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Hydroklortiazid

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte in vitro-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Hydroklortiazid viste ingen skadelige effekt på fertilitet hos mus og rotter av begge kjønn i studier hvor disse artene, via maten, ble eksponert for doser opp til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag før paring og gjennom hele svangerskapet. Disse dosene av hydroklortiazid tilsvarer henholdsvis 19 og 1,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 25 mg/dag og en 60 kg pasient).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:
2 år

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:
2 år

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblistere) inneholdende 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/730/037-048

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Brun, oval, konveks, filmdrasjert tablett med skåret kant, preget med "VIV" på én side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasitrio er indisert ved behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilfredsstillende kontrollert med en kombinasjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt samtidig ved samme doser som i kombinasjonen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Rasitrio er én tablett daglig.

Pasienter som tar aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid som enkelttabletter samtidig til samme tid hvert dag kan bytte til fast kombinasjonstablett med Rasitrio som inneholder samme dose av hver komponent.

Individuell dosetitrering med hver av de 3 komponentene gitt samtidig anbefales før det foretas et bytte til den faste kombinasjonen. Dosen bør individualiseres og justeres i henhold til pasientens kliniske respons.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter i alderen 65 år og eldre

Det er dokumentert en større risiko for bivirkninger relatert til hypotensjon for pasienter i alderen 65 år eller eldre som behandles med Rasitrio. Spesiell forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Anbefalt startdose for aliskiren hos denne gruppen pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Eldre pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er en svært begrenset mengde data tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt 5.2). Bruken av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre bør begrenses til pasienter som har oppnådd blodtrykkskontroll med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid gitt

enkeltvis og samtidig og uten medfølgende sikkerhetsbekymringer, spesielt hypotensjon. Særsilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Rasitrio og angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) eller angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller pasienter med progressiv leversykdom. Ingen doseringsanbefalinger har blitt etablert for amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasitrio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med litt vann. Rasitrio bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Rasitrio bør ikke tas sammen med grapefruktjuice (se pkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor andre dihydropyridinderivater eller overfor andre sulfonamidderivater (se pkt. 6.1).
- Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Anuri.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalsemi, symptomatisk hyperurikemi og refraktær hypokalemi.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-glykoprotein (P-gp), og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Obstruksjon av utløpstraktus av venstre ventrikel (f.eks. høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Rasitrio-behandlingen avbrytes (se pkt. 4.8).

Som for ethvert annet antihypertensivum kan uttalt blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom medføre hjerteinfarkt eller slag.

Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter, men det er mer sannsynlig at det oppstår hos pasienter med allergi eller astma.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt. Nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolytter skal utføres hvis samtidig administrering vurderes som helt nødvendig.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Geriatriske pasienter i alderen 65 år og eldre

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år eller eldre. Symptomatisk hypotensjon forekom hyppigere hos pasienter med ukomplisert hypertensjon ved behandling med Rasitrio enn hos pasienter behandlet med faste kombinasjoner av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Pasienter i alderen 65 år eller eldre er mer utsatt for hypotensjonsrelaterte bivirkninger som følge av behandling med Rasitrio (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Geriatriske pasienter i alderen 75 år og eldre

Det er svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata tilgjengelig fra bruk av Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år eller eldre. Særskilt forsiktighet, inkludert hyppigere kontroll av blodtrykk, er anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt da de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Det er ingen tilgjengelige data på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved bruk av Rasitrio hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1).

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt som behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme etter behandlingsstart med Rasitrio i følgende tilfeller:

- Pasienter med kraftig væskemangel eller pasienter med saltmangel (f.eks. de som får høye doser med diuretika) eller
- Samtidig bruk av aliskiren med andre midler som påvirker RAAS.

Væske- eller saltmangelen bør korrigeres før administrering av Rasitrio, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Elektrolyttforstyrrelser

Behandling med Rasitrio bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Rasitrio seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Bruk av tiaziddiuretika kan medføre hypokalemi. Risikoen for å få hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med kraftig diurese, pasienter med utilstrekkelig oral elektrolyttinntak og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Derimot er det etter markedsføring sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.5 og 4.8).

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Rasitrio bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Det er ikke dokumentert at Rasitrio reduserer eller hindrer diuretika-indusert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Rasitrio brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter inkludert kalium, kreatinin og serumnivå av urinsyre. Det foreligger ingen data fra pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin ≥ 150 μ mol/l eller 1,70 mg/dl hos kvinner og ≥ 177 μ mol/l eller 2,00 mg/dl hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Rasitrio er

kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se pkt. 4.3 og 5.2).. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Som for andre legemidler som påvirker RAAS, bør det utvises forsiktighet når Rasitrio gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Det foreligger ingen erfaring med bruk av Rasitrio hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert for bruk hos pasienter med hypertensjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsiktighet bør utvises når Rasitrio gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør særskilt forsiktighet utvises ved bruk av amlodipin hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika ved behandling med Rasitrio. Samtidig bruk av Rasitrio og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus (se pkt. 4.3).

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Rasitrio kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi (se pkt. 4.3). Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Rasitrio bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Nyrearteriestenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Rasitrio hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Anafylaktiske reaksjoner og angioødem

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under behandling med aliskiren fra bruk etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.8). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Fra bruk etter markedsføringstillatelse, har angioødem eller angioødemlignende reaksjoner blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.8).

Forsiktighet må utvises hos pasienter som er disponert for hypersensitivitet.

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av anafylaktiske reaksjoner eller angioødem bør Rasitrio seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Pasienten bør informeres om å rapportere ethvert tegn på allergiske reaksjoner, spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper eller tunge, til legen sin. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Rasitrio anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om interaksjoner med Rasitrio

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med hypertensjon indikerte ingen klinisk relevant endring i steady-state eksponering (AUC) og C_{max} av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid sammenlignet med de tilsvarende dobbelterapiene.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium: Den kaliumreduserende effekten av hydroklortiazid svekkes av den kaliumsparende effekten av aliskiren. Det forventes imidlertid at effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil potenseres av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormoner (ACTH), amfotericin, carbenoxolon, penicillin G, salisylsyrederivater). Derimot, kan samtidig bruk av

andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin) medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium: Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Rasitrio gis sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre, og ikke-selektive NSAIDs: Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. NSAIDs kan også svekke diuretisk- og antihypertensiv virkning av hydroklortiazid.

Videre kan bruk av aliskiren og hydroklortiazid samtidig med NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av Rasitrio og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Informasjon om interaksjoner med aliskiren

Kontraindiserte (se pkt. 4.3)

- *Dobbel RAAS blokade*

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Potente P-glykoprotein (P-gp)-hemmere*

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 og 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalt (se pkt. 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61% reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38% reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Rasitrio tas sammen med grapefruktjuice.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *P-gp-interaksjoner*

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet involvert i intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en inducer av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskirens med ca. 50% i en klinisk studie. Andre inducere av P-gp (Johannesurt) kan muligens redusere biotilgjengeligheten av aliskiren. Selv om dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-bindingssetet vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

- *Moderate P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76% eller 97%. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Legemidler som påvirker nivået av serumkalium*

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

- *Furosemid og torasemid*

Samtidig oral administrering av aliskiren og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til aliskiren, men reduserte eksponeringen for furosemid med 20-30 % (effekten av aliskiren på furosemid administrert intramuskulært eller intravenøst har ikke blitt undersøkt). Etter multiple doser av furosemid (60 mg/dag) gitt samtidig med aliskiren (300 mg/dag) hos pasienter med hjertesvikt var natriumutskillelsen i urin og urinvolument redusert med henholdsvis 31 % og 24 % under de første 4 timene, sammenlignet med furosemid alene. Gjennomsnittsvekten til pasienter som ble behandlet samtidig med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var høyere enn vekten til pasienter som ble behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Mindre endringer i farmakokinetikken og effekten til furosemid ble observert med aliskiren 150 mg/dag.

De tilgjengelige kliniske dataene tyder ikke på at høyere doser av torasemid ble brukt etter samtidig administrasjon med aliskiren. Det er kjent at renal utskillelse av torasemid er mediert av organiske-aniontransportere (OATer). Aliskiren utskilles i svært liten grad via nyrene, og kun 0,6 % av aliskirendosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering (se pkt. 5.2). Siden aliskiren er vist å være et substrat for det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1A2 (OATP1A2) (se interaksjon med organiske-aniontransporterende polypeptid (OATP)-hemmere), er det et potensial for at aliskiren kan redusere plasmaeksponeringen av torasemid ved å interferere med absorpsjonsprosessen.

Hos pasienter som behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid anbefales det derfor at effektene av furosemid eller torasemid monitoreres når behandlingen med furosemid, torasemid eller aliskiren innledes og justeres for å unngå endringer i ekstracellulært væskevolum og mulige tilfeller med væskeoverskudd (se pkt. 4.4).

- *Warfarin*

Effekten av aliskiren på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

- *Interaksjoner med mat*

Måltider (lavt eller høyt fettinnhold) har vist seg å redusere absorpsjonen av aliskiren betydelig (se pkt. 4.2).

Ingen interaksjoner

- Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier med aliskiren inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

- Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 2\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ga mellom 20% og 30% endring i $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for aliskiren med 50%. Samtidig administrering av aliskiren hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av aliskiren eller disse legemidlene når de gis samtidig.
- Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med aliskiren.
- *CYP450-interaksjoner*
Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se andre P-gp-interaksjoner i pkt. 4.5).
- *P-gp-substrat eller svake hemmere*
Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) og aliskiren (300 mg) økte AUC og $C_{\max}$ for aliskiren med 50% ved "steady state". Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av aliskiren. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av aliskiren.
- *Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere*
Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Informasjon om amlodipininteraksjoner

Andre legemidlers innvirkning på amlodipin

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

- *CYP3A4-induktorer*

Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

- *Dantrolen (infusjon)*

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Amlodipins effekter på andre legemidler

- Amlodipins blodtrykkssenkende effekt forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.
- Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77% økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Ingen interaksjoner

- I kliniske interaksjonsstudier hadde amlodipin ingen innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Informasjon om hydroklortiazidinteraksjoner

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika ved samtidig bruk:

Ikke anbefalt

- *Litium*

Renal clearance av litium reduseres av tiazider. Risiko for litiumtoksisitet kan derfor øke ved bruk av hydroklortiazid. Samtidig bruk av litium og hydroklortiazid anbefales ikke. Deres samtidig bruk anses som helt nødvendig, anbefales nøye kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk

- *Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

- *Amantadin*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

- *Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

- *Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal mobilitet*

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkenes tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

- *Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

- *Legemidler som kan indusere torsades de pointes*

På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

- *Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium*

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

- *Betablokkere og diazoksid*

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

- *Ionebytterresiner*

Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.

- *Vitamin D og kalsiumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

- *Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, forsterker den relakserende effekten på muskelskjelettet av f.eks. kurarederivater.

- *Cytotoksiske legemidler*

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

- *Digoksin eller andre digitalisglykosider*

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

- *Metyldopa*

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

- *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretika-indusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.

- *Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Helsepersonell som forskriver Rasitrio skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk under graviditet. Et bytte til en egnet, alternativ antihypertensiv behandling bør utføres i forkant av planlagt graviditet ettersom Rasitrio ikke skal brukes hos kvinner som planlegger graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Aliskiren var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har blitt assosiert med alvorlige misdannelser hos fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet skal ikke aliskiren brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sikkerhet ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Reproduksjonsstudier hos rotter viste ingen toksisitet, med unntak av forlenget svangerskap og fødselsforløp ved doser som var 50 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose for mennesker (se pkt. 5.3). Bruk hos gravide anbefales kun dersom det ikke finnes et sikrere behandlingsalternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller svangerskapsforgiftning på grunn av risiko for redusert plasmavolum og nypohyperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Rasitrio skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet. Rasitrio er kontraindisert i andre og tredje trimester (se pkt. 4.3).

Rasitrio bør seponeres så raskt som mulig dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent om aliskiren og/eller amlodipin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Aliskiren ble utskilt i melk hos ammende rotter.

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Rasitrio er ikke anbefalt under amming. Dersom Rasitrio brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved bruk av Rasitrio.

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Fertilitet hos rotter var upåvirket ved aliskirendoser opptil 250 mg/kg/dag og hydroklortiaziddoser opptil 4 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre periodevis ved inntak av Rasitrio.

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene som bruker amlodipin opplever svimmelhet, døsighet, hodepine, fatigue eller kvalme kan deres reaksjonsevne være svekket.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazidkombinasjon

Sikkerhetsprofilen til Rasitrio som presenteres nedenfor er basert på kliniske studier med Rasitrio og den kjente sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Sikkerhetsinformasjon for Rasitrio hos pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset.

De hyppigste bivirkningene sett ved bruk av Rasitrio er hypotensjon og svimmelhet. Bivirkningene som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene i Rasitrio (aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid) kan inntreffe for Rasitrio. Disse bivirkningene er listet i de respektive avsnittene for enkeltkomponentene.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Bivirkningene av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid er listet etter frekvens, med de hyppigste først og med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Informasjon om Rasitrio

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Perifert ødem

Perifert ødem er en kjent, doseavhengig bivirkning av amlodipin og har også blitt rapportert i forbindelse med aliskirenbehandling etter markedsføring. Forekomsten av perifert ødem i en korttids, dobbelt aktiv-kontrollert klinisk studie var 7,1% sammenlignet med 8,0% for aliskiren/amlodipin, 4,1% for amlodipin/hydroklortiazid og 2,0% for aliskiren/ hydroklortiazid dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids, aktiv-kontrollert studie var 4,9% med Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Andre bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de individuelle komponentene kan oppstå med Rasitrio, selv om de ikke ble observert i kliniske studier.

Aliskiren

Alvorlige bivirkninger inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angioødem som har blitt rapportert i studier etter markedsføring og inntreffer sjeldent (mindre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter). Den vanligste bivirkningen er diaré.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Kjente bivirkninger ved aliskiren er presentert i tabellen under ved bruk av den samme inndelingen som ble angitt for den faste kombinasjonen.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Palpasjoner, perifert ødem

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Leversykdommer*, gulsot, hepatitt, leversvikt**

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), reaksjoner i orale slimhinner, utslett, pruritus, urtikaria

Sjeldne: Angioødem, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi

Mindre vanlige: Forhøyede leverenzymmer

Sjeldne: Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt, økt kreatinin i blod

*Isolerte tilfeller av leversykdom med kliniske symptomer og laboratorieprøver forenelig med markant nedsatt leverfunksjon.

**Inkludert et tilfelle av "fulminant leversvikt" rapportert ved bruk etter markedsføring, og hvor en mulig sammenheng med aliskiren ikke kan utelukkes.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem har forekommet ved behandling med aliskiren.

I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister).

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av angioødem eller angioødemlignende reaksjoner ved samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere og/eller AII-reseptorantagonister.

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn: I forbindelse med bruk av aliskiren i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde aliskiren ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, HDL ("high density lipoprotein")-kolesterol, fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokritt: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokritt (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på RAAS, slik som ACE-hemmere og AII-reseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon: Basert på den begrensede mengden sikkerhetsdata som er tilgjengelig fra en farmakokinetikkstudie på aliskirenbehandling av 39 hypertensive barn i alderen 6-17 år, er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antatt å være tilsvarende det som er sett hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-blokkere er hodepine en vanlig bivirkning hos barn behandlet med aliskiren.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Søvnløshet, stemningsleieforandringer (inkludert angst), depresjon
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Somnolens, hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
Mindre vanlige	Tremor, smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, parestesi
Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert dobbeltsyn)
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Palpitasjoner
Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)

Karsykdommer	
Vanlige	Flushing
Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme
Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og konstipasjon), munntørrehet
Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingivalhyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer (oftest konsistent med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudavfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem
Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quincke-ødem, fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Hevelser rundt anklene
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelser, nokuri, hyppigere vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Ødem, fatigue
Mindre vanlige	Brystsmarter, asteni, smerter, sykdomsfølelse
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidal syndrom er rapportert.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har hatt en utbredt forskriving i flere år, ofte i høyere doser enn det som er i Rasitrio. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, av og til med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, benmargsdepresjon, hemolytisk anemi, leukopeni
Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi
Vanlige	Hyperurikemi, hypermagnesemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, insomni/søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synssvekkelse
Ikke kjent	Akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt, lett kvalme og brekninger
Sjeldne	Mageubehag, forstoppelse, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre former for utslett
Sjeldne	Fotosensibiliserings-reaksjoner
Svært sjeldne	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse.
Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelkrampe
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nyresykdommer, akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Asteni, feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økning i kolesterol og triglycider
Sjeldne	Glukosuri

4.9 Overdosering

Symptomer

Det mest sannsynlige tegn på overdose med Rasitrio er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av kombinasjonen av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid.

For aliskiren er det mest sannsynlige tegn på overdose hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten av aliskiren.

Tilgjengelige data for amlodipin tyder på at en kraftig overdose kan medføre uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp mot og inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert for amlodipin.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre hjerterytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer med Rasitrio bør støttende tiltak iverksettes.

Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Magetømming kan være nyttig i enkelte tilfeller. Inntak av aktivt kull hos friske frivillige inntil 2 timer etter inntak av amlodipin 10 mg har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Ettersom amlodipin har høy grad av proteinbinding er det ikke sannsynlig at dialyse vil være nyttig.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (<2% av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksponering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, reninhemmere, ATC-kode: C09XA54

Rasitrio kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: Aliskiren tilhører klassen direkte reninhemmere, amlodipin tilhører klassen kalsiumantagonister og hydroklortiazid tilhører klassen tiaziddiuretika. Ved å kombinere disse gir den samlede effekten av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalsiumkanalmediert vasodilatasjon og natriumkloridutskillelse, en større blodtrykksreduksjon enn de tilsvarende dobbeltkombinasjonene alene.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Hos pasienter med hypotensjon har administrering av Rasitrio 1 gang daglig gitt klinisk betydningsfulle reduksjoner av både systolisk og diastolisk blodtrykk. Denne effekten ble opprettholdt

gjennom hele det 24-timer lange doseintervallet. Ved å benytte ambulatorisk blodtrykksmåling over 24 timer ble det sett en større blodtrykksreduksjon med Rasitrio sammenlignet med de enkelte dobbeltkombinasjonene for hver time, inkludert de tidlige morgentimene.

Rasitrio ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie med 1181 pasienter hvor 771 ble klassifisert med moderat hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT 160-180 mmHg) og 408 med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende SBT >180 mmHg) ved baseline. Et stort antall pasienter var overvektige (49%) og over 14% av den totale populasjonen hadde diabetes. I løpet av de første 4 ukene med dobbeltblindet behandling fikk pasientene trippelkombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), eller dobbeltkombinasjonen aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) og amlodipin/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Etter 4 uker ble dosen økt til aliskiren/amlodipin/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg og amlodipin/HCTZ 10/25 mg. (forsert opptitrering) for ytterligere 4 uker dobbeltblindet behandling.

I denne studien gav Rasitrio ved en dose på 300/10/25 mg en statistisk signifikant reduksjon av gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) fra baseline med 37,9/20,6 mmHg sammenlignet med 31,4/18,0 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 30,8/17,0 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon. Hos pasienter med alvorlig hypertensjon (SBT $\geq$ 180 mmHg), var reduksjonen fra baseline for Rasitrio og dobbeltkombinasjonene henholdsvis 49,5/22,5 mmHg sammenlignet med 38,1/17,6 mmHg for aliskiren/amlodipin i kombinasjon (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 39,9/17,8 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergruppe med 588 pasienter hvor pasienter i alderen >65 år var representert i liten grad og de i alderen >75 år i var representert svært liten grad, gav kombinasjonen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk på 39,7/21,1 mmHg fra baseline sammenlignet med 31,3/18,74 mmHg for aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg for aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) og 29,2/16,4 mmHg for amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (undergruppen består av pasienter uten avvikende målinger, definert som forskjell mellom målinger av systolisk blodtrykk (SBT) $\geq$ 10 mmHg ved baseline eller endepunkt). Effekten av Rasitrio ble observert så tidlig som en uke etter påbegynt behandling. Den blodtrykksenkende effekten hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon var uavhengig av alder, kjønn, etnisk tilhørighet, kroppsmasseindeks og sykdommer assosiert med overvekt (metabolsk syndrom og diabetes).

Rasitrio ble forbundet med en signifikant reduksjon av plasmareninaktivitet (PRA) (-34%) fra baseline mens dobbeltkombinasjonen av amlodipin og hydroklortiazid økte PRA(+170%). Den kliniske betydningen av de ulike effektene på PRA er ikke kjent på nåværende tidspunkt.

I en 28 til 54 uker lang åpen sikkerhetsstudie ble effekt målt som sekundært endepunkt. Rasitrio gitt i en dose på 300/10/25 mg reduserte gjennomsnittlig blodtrykk (systolisk/diastolisk) med 37,3/21,8 mmHg i løpet av 28 til 54 uker. Rasitrios effekt ble opprettholdt gjennom ett års behandling uten tegn til tap av effekt.

I en randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie over 36 uker med eldre pasienter, hvor blodtrykket ikke var kontrollert med aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBT $\geq$ 140 mmHg), ble det sett ytterligere blodtrykksenkning av klinisk betydning ved endepunktet ved 36 uker hos pasienter som fikk Rasitrio i en dose på 300/10/25 mg (fra en reduksjon i gjennomsnittlig sittende SBT/gjennomsnittlig sittende DBT på 15,0/8,6 mmHg ved uke 22 til en reduksjon på 30,8/14,1 mmHg ved endepunktet i uke 36).

Rasitrio har blitt administrert til flere enn 1155 pasienter i avsluttede kliniske studier, inkludert 182 pasienter i ett år eller mer. Behandling med Rasitrio ble godt tolerert ved doser opp til 300 mg/10 mg/25 mg med en samlet forekomst av bivirkninger tilsvarende de tilsvarende dobbeltkombinasjonene, med unntak av symptomatisk hypotensjon. Forekomsten av enhver bivirkning potensielt relatert til hypotensjon i en korttids aktiv-kontrollert studie var 4,9% med

Rasitrio mot opp til 3,7% med dobbeltkombinasjoner. Hos pasienter ≥ 65 år var forekomsten 10,2% med Rasitrio mot opp til 5,4% med dobbeltkombinasjoner.

Forekomsten av bivirkninger var uavhengig av kjønn, alder (med unntak av symptomatisk hypotensjon), kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående av natur. Det er svært begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig for pasienter i alderen >75 år eller for pasienter med betydelige komorbiditeter. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 3,6% av pasientene behandlet med Rasitrio mot 2,4% med aliskiren/amlodipin, 0,7% med aliskiren/hydroklortiazid og 2,7% med amlodipin/hydroklortiazid.

Aliskiren

Aliskiren er en oralt aktiv, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren hypertensive pasienters PRA med ca. 50 til 80%. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av aliskiren én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med et gjennomsnittlig forhold mellom maksimal og minimal verdi for diastolisk blodtrykk på opp til 98% for 300 mg dosen. 85 til 90% av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Aliskiren har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med aliskiren monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor aliskiren har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Aliskiren hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt i tillegg til hydroklortiazid.

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarende (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2% vs. 4,4%). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6% vs. 5,0%).

I en studie over 8 uker hos 754 geriatriske pasienter i alderen 65 år eller eldre med hypertensjon og geriatriske pasienter i alderen 75 år eller eldre (30%) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og

300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1%) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med aliskiren alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (<1%) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ikke avdekket noen endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren sammenlignet med placebo, i tillegg til vanlig behandling.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirensgruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebo.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,11 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidet p=0,05). I tillegg ble det sett en økt forekomst av bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo (37,9 % versus 30,2 %). Spesielt var det økt forekomst av nyrefunksjon (14,0 % versus 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % versus 28,8 %), hypotensjon-relaterte tilfeller (19,7 % versus 16,2 %) og slagendepunkter (3,4 % versus 2,6 %). Den økte forekomsten av slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt aliskiren har effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Det finnes per i dag ingen langtidsdata på aliskirens effekt hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til bindingssteder for dihydropyridin og andre bindingssteder.

Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk.

Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolaminnivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon ved hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i herteindeks uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumkanalblokkere. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær overledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har vist positive kliniske effekter hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronararteriesykdom.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), forhøyet HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), sigarettøyking (21,9%).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaaktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer Na^+Cl^- -symporteren ved å konkurrere om Cl^- -bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet

samme omfang og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, aldosteronsekresjon og kaliumtap via urinen og reduksjon av serumkalium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rasitrio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombinasjon

Etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid, ble maksimal-konsentrasjon oppnådd for aliskiren i løpet av 1-2 timer, for amlodipin i løpet av 8 timer og for hydroklortiazid i løpet av 2-3 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid etter oral administrering av en fast kombinasjonstablett er tilsvarende som ved administrering av individuelle doseringsformer.

Resultatene fra en studie av effekten av matinntak ved hjelp av et standard fettrik måltid sammen med 300/10/25 mg fast kombinasjonstablett viste at mat reduserer hastighet og grad av absorpsjon av aliskiren i den faste kombinasjonstabletten i tilsvarende grad som for aliskiren monoterapi. Mat hadde ingen effekt på farmakokinetikken til amlodipin eller hydroklortiazid i den faste kombinasjonstabletten.

Aliskiren

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3%. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85% og AUC med 70%. Måltid med lavt fettinnhold reduserer C_{max} med 76% og $AUC_{0-\infty}$ med 67% ved "steady state" hos hypertensive pasienter. Steady-state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state-nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51%) og uavhengig av konsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78%). Ca. 1,4% av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6% av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonssetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pediatrik populasjon

I en farmakokinetisk studie på aliskirenbehandling av 39 pediatrike hypertensive pasienter (alder 6-17 år) som ble gitt daglige doser på 2 mg/kg eller 6 mg/kg aliskiren administrert som granulat (3,125 mg/tablett), var farmakokinetiske parametere tilsvarende som hos voksne. Tilgjengelige data antydte ikke at alder, kroppsvekt eller kjønn har noen signifikant effekt på systemisk eksponering av aliskiren (se pkt. 4.2).

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oralt inntak av terapeutiske doser av amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64% og 80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive pasienter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i leveren, med 10% uforandret amlodipin og 60% metabolitter utskilt i urinen.

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager.

Linearitet

Amlodipin har lineær farmakokinetikk mellom det terapeutiske doseområdet 5 mg og 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ($T_{\max}$ ca. 2 timer).

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70% etter oral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70%), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95% av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Linearitet

Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

Spesielle populasjoner

Rasitrio er en effektiv antihypertensiv behandling som tas én gang daglig hos voksne pasienter, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten, er Rasitrio kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.2).

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon.

Som ventet for en substans som utskilles tilnærmet fullstendig via nyrene, vil nyrefunksjonen imidlertid være av stor betydning for kinetikken til hydroklortiazid. Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid, og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Nedsatt leverfunksjon

Rasitrio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60%. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Geriatriske pasienter

Det er ingen tilgjengelige data fra systemisk eksponering av Rasitrio hos geriatriske pasienter. Når aliskiren gis alene til geriatriske pasienter (>65 år) er AUC 50% høyere enn hos unge pasienter. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos eldre og yngre pasienter. Utskillelsen av amlodipin har en tendens til å reduseres med påfølgende økninger i AUC og halveringstid hos geriatriske pasienter. Spesiell forsiktighet er anbefalt ved administrering av Rasitrio til pasienter i alderen 65 år og eldre, og særskilt forsiktighet hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige. Det finnes ingen spesifikke data vedrørende effekten av hydroklortiazid hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Farmakokinetikken til Rasitrio er ikke undersøkt. En studie av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,25 og 20 mg amlodipin gitt en eller to ganger daglig. Hos barn i alderen 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis

22,5 og 27,4 l/time for gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time for jenter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin

Prekliniske toksikologistudier med Rasitrio alene er ikke utført ettersom slike studier er gjennomført for de individuelle komponentene.

De toksikologiske profilene for kombinasjonen av aliskiren/hydroklortiazid og aliskiren/amlodipin er velkarakterisert i prekliniske studier. Begge kombinasjonene ble generelt godt tolerert hos rotter. Funn etter 2 og 14 uker lange orale toksisitetstudier var i samsvar med funn for de individuelle komponentene.

Aliskiren

Karsinogenet potensielt ble undersøkt i en 2-årig studie med rotter og en 6-måneders studie med transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensielt. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensielt ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenitetsstudien med rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagenet potensielt i *in vitro* og *in vivo* mutagenitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo*-studier med rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

Amlodipin

Amlodipins sikkerhetsdata er godt etablert, både klinisk og preklinisk.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus

tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen effekter relatert til legemidlet på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Hydroklortiazid

Prekliniske undersøkelser for å støtte bruk av hydroklortiazid hos mennesker inkluderte in vitro-gentoksisitetsanalyser og reproduksjonstoksisitets- og karsinogenitetsstudier hos gnagere. Omfattende klinisk dokumentasjon er tilgjengelig for hydroklortiazid og dette reflekteres i de relevante avsnittene.

Hydroklortiazid viste ingen skadelige effekt på fertilitet hos mus og rotter av begge kjønn i studier hvor disse artene, via maten, ble eksponert for doser opp til henholdsvis 100 og 4 mg/kg/dag før paring og gjennom hele svangerskapet. Disse dosene av hydroklortiazid tilsvarer henholdsvis 19 og 1,5 ganger maksimalt anbefalt human dose basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 25 mg/dag og en 60 kg pasient).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:
2 år

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:
2 år

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Enkeltpakning inneholdende 30, 90 tabletter

Endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 56x1 tabletter

Multipakninger av endosepakninger (perforerte endoseblister) inneholdende 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderpakninger:

Enkeltpakninger inneholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger inneholdende 98 tabletter (2 pakninger på 49)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/730/049-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date List) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den endelige studierapporten fra ALTITUDE-studien, inkludert den 1-årige forlengelsesfasen vedrørende sikkerhet som dekker resultatene fra den aktive behandlingsfasen relevant for de to forskjellige "cut-off"-datoene.	31. oktober 2013

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING VEDLEGG

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING/KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/001	14 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/009	14 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/002	28 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/010	28 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/003	30 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/004	56 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/011	56 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/007	56 tabletter(PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/730/005	90 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/006	98 tabletter(PVC/PCTFE blistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.

Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/012

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)

EU/1/11/730/008

98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49) tabletter.
Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49x1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/012	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING/KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/013	14 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/021	14 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/014	28 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/022	28 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/015	30 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/016	56 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/023	56 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/019	56 tabletter(PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/730/017	90 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/018	98 tabletter(PVC/PCTFE blistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.

Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/024

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)

EU/1/11/730/020

98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49) tabletter.
Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49x1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/024	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/020	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING/KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/025	14 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/033	14 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/026	28 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/034	28 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/027	30 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/028	56 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/035	56 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/031	56 tabletter(PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/730/029	90 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/030	98 tabletter(PVC/PCTFE blistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.

Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/036

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)

EU/1/11/730/032

98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49) tabletter.
Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49x1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/036	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/032	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING/KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/037	14 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/045	14 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/038	28 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/046	28 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/039	30 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/040	56 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/047	56 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/043	56 tabletter(PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/730/041	90 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/042	98 tabletter(PVC/PCTFE blistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.

Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/048	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/044	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49) tabletter.
Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49x1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/048	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/044	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/1,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING/KARTONG FOR ENDOSEPAKNING (perforerte endoseblistere)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/049	14 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/057	14 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/050	28 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/058	28 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/051	30 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/052	56 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/059	56 tabletter(PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/055	56 tabletter(PVC/PCTFE endoseblistere)
EU/1/11/730/053	90 tabletter(PVC/PCTFE blistere)
EU/1/11/730/054	98 tabletter(PVC/PCTFE blistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49x1 tabletter.

Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/060	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/056	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER PÅ 98 (2 pakninger, hver med 49 filmdrasjerte tabletter) - INKLUDERT BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49) tabletter.
Multipakning som inneholder 98 (2 pakninger hver med 49x1) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/730/060	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blistere)
EU/1/11/730/056	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE endoseblistere)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/3 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING) (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio
3. Hvordan du bruker Rasitrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot

Hva Rasitrio er

Rasitrio inneholder tre virkestoffer som heter aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Alle disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

- Aliskiren tilhører en gruppe legemidler som kalles reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres i kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av. Dette senker blodtrykket.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Hva Rasitrio brukes mot

Rasitrio brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket sitt med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid tatt som separate legemidler tatt til samme tid. Disse pasientene kan derfor ha nytte av å ta én tablett som inneholder alle tre virkestoffene.

2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio

Bruk ikke Rasitrio

- dersom du er allergisk overfor aliskiren, amlodipin, andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere), hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, skal du ikke ta Rasitrio. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Rasitrio bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruker noen av følgende legemidler:
 - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
 - itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner).
 - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har svært lavt blodtrykk.
- hvis du lider av sjokk inkludert kardiogent sjokk.
- hvis du har forsnævring av aortahjerteklaffen (aortastenose).
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt.

Informér legen din før du bruker Rasitrio dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasitrio:

- hvis du har oppkast eller diaré eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden).
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasitrio og kontakte legen din.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du går på en saltfattig diett.
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) også om du har hatt en nyretransplantasjon eller forsnævring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasitrio er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon).
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).

- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du er i alderen 65 år eller eldre (se avsnitt Eldre (65 år eller eldre) under).
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, svakhet, lavt blodtrykk, redusert urinmengde, kvalme, brekninger eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Rasitrio).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasitrio. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet om graviditet).

Barn og ungdom

Bruk av Rasitrio hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Eldre

Informér legen din hvis du er i alderen 65 år eller eldre fordi du da kan være mer mottakelig for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk (se avsnitt 4 om mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere nøye om Rasitrio er egnet for deg. Dersom du er i alderen 75 år eller eldre, kan legen din ønske å kontrollere blodtrykket ditt hyppigere.

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

Andre legemidler og Rasitrio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Rasitrio uten å rådføre deg med legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (et legemiddel brukt for å forhindre organavstøtning ved transplantasjon eller for andre tilstander, f. eks reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
- itrakonazol (et legemiddel brukt til behandling av soppinfeksjoner).
- kinidin (et legemiddel brukt til å korrigere hjerterytmen).
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informer legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- legemidler som kan indusere "*torsades de pointes*" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner.
- amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme.
- atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol.
- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner.
- johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet.
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år).
- diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer.
- ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner.
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- visse lakserende midler.
- legemidler for behandling av urinsyre syk, slik som allopurinol.
- digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- legemidler som kontrollerer hjerterytmen.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- steroider.
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid.
- leddgiktmedisin.
- legemidler som brukes ved sår og betennelse i spiserøret (f.eks. karbenoksolon).
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Inntak av Rasitrio sammen med mat og drikke

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

På grunn av hydroklortiazidinnholdet i Rasitrio kan inntak av alkohol, mens du behandles med Rasitrio, forsterke følelsen av svimmelhet når du står oppreist, spesielt når du reiser deg opp.

Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasitrio"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasitrio før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasitrio. Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasitrio er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Rasitrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasitrio er én tablett per dag.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Rasitrio

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasitrio-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Rasitrio

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte). Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er rapportert for Rasitrio er:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hevelse i hender, ankler og føtter (perifert ødem).

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever følgende i starten av behandlingen:

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasitriobehandlingen. Pasienter som er i alderen 65 år eller eldre er mer mottakelige for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk. I kliniske studier forekom lavt blodtrykk hyppigere hos pasienter som tok Rasitrio enn hos de som kun tok dobbeltkombinasjoner bestående av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Følgende, mulig alvorlige bivirkninger er rapportert med legemidler som inneholder aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid alene.

Aliskiren

Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer).

Mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- diaré
- leddsmerter (artralgi)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se "Sjeldne" bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- lavt blodtrykk
- palpitasjoner
- hoste
- kløe, kløende utslett (urticaria)
- forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet.
- rødfarget hud (erytem).

Amlodipin

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som bruker amlodipin alene:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- søvnighet
- svimmelhet
- hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- hevelser rundt anklene
- hevelse
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans
- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- lavt blodtrykk
- andpustenhet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diaré og forstoppelse)
- munntørhet
- hårtap

- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- kløe; utslett
- generelt utslett
- leddsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- ryggsmarter
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystsmarter
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet
- høyt blodsukkernivå
- økt muskelstivhet og vansker med å løfte
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- hoste
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- leversykdom som kan oppstå sammen med gulfarging av hud og øyne, eller mørkfarget urin
- unormale leverfunksjonstester
- angioødem (vansker med å puste eller svelge eller opphovning av ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge)
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn; tørr hud, utslett, kløende utslett
- hudutslett med avskalling eller flassing; utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som tar hydroklortiazid alene har følgende blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- høyt kalsiumnivå i blodet
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhet
- hodepine
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelser
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- diaré
- leversykdommer som kan oppetre sammen med gul hud og øyne
- økt overfølsomhet for sol på hud
- sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 pasienter)

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- svakhet
- blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhet (asteni)
- feber.

Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasitrio.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar Rasitrio i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rasitrio

- Hver Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Rasitrio ser ut og innholdet i pakningen

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er fiolethvite, ovale, tabletter, preget med "YIY" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) i kalenderblistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 30 eller 90 tabletter i blistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endoseblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio
3. Hvordan du bruker Rasitrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot

Hva Rasitrio er

Rasitrio inneholder tre virkestoffer som heter aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Alle disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

- Aliskiren tilhører en gruppe legemidler som kalles reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres i kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av. Dette senker blodtrykket.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Hva Rasitrio brukes mot

Rasitrio brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket sitt med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid tatt som separate legemidler tatt til samme tid. Disse pasientene kan derfor ha nytte av å ta én tablett som inneholder alle tre virkestoffene.

2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio

Bruk ikke Rasitrio

- dersom du er allergisk overfor aliskiren, amlodipin, andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere), hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, skal du ikke ta Rasitrio. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Rasitrio bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruker noen av følgende legemidler:
 - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
 - itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner).
 - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har svært lavt blodtrykk.
- hvis du lider av sjokk inkludert kardiogent sjokk.
- hvis du har forsnævring av aortahjerteklaffen (aortastenose).
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt.

Informér legen din før du bruker Rasitrio dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasitrio:

- hvis du har oppkast eller diaré eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden).
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasitrio og kontakte legen din.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du går på en saltfattig diett.
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) også om du har hatt en nyretransplantasjon eller forsnævring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasitrio er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon).
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).

- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du er i alderen 65 år eller eldre (se avsnitt Eldre (65 år eller eldre) under).
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, svakhet, lavt blodtrykk, redusert urinmengde, kvalme, brekninger eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Rasitrio).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasitrio. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet om graviditet).

Barn og ungdom

Bruk av Rasitrio hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Eldre

Informér legen din hvis du er i alderen 65 år eller eldre fordi du da kan være mer mottakelig for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk (se avsnitt 4 om mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere nøye om Rasitrio er egnet for deg. Dersom du er i alderen 75 år eller eldre, kan legen din ønske å kontrollere blodtrykket ditt hyppigere.

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

Andre legemidler og Rasitrio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Rasitrio uten å rådføre deg med legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (et legemiddel brukt for å forhindre organavstøtning ved transplantasjon eller for andre tilstander, f. eks reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
- itrakonazol (et legemiddel brukt til behandling av soppinfeksjoner).
- kinidin (et legemiddel brukt til å korrigere hjerterytmen).
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informer legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
 - legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
 - legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
 - legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
 - legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
 - ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner.
 - verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
 - klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner.
 - amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme.
 - atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol.
 - furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
 - legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
 - rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner.
 - johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet.
 - smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år).
 - diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer.
 - ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner.
 - litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
 - visse lakserende midler.
 - legemidler for behandling av urinsyre syk, slik som allopurinol.
 - digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
 - vitamin D og kalsiumsalter.
 - en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
 - legemidler som kontrollerer hjerterytmen.
 - legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
 - legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
 - steroider.
 - cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid.
 - leddgiktmedisin.
 - legemidler som brukes ved sår og betennelse i spiserøret (f.eks. karbenoksolon).
 - muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
 - amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
 - antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
 - kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
 - alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
 - jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Inntak av Rasitrio sammen med mat og drikke

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

På grunn av hydroklortiazidinnholdet i Rasitrio kan inntak av alkohol, mens du behandles med Rasitrio, forsterke følelsen av svimmelhet når du står oppreist, spesielt når du reiser deg opp.

Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasitrio"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasitrio før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasitrio. Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasitrio er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Rasitrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasitrio er én tablett per dag.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Rasitrio

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasitrio-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Rasitrio

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte). Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er rapportert for Rasitrio er:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hevelse i hender, ankler og føtter (perifert ødem).

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever følgende i starten av behandlingen:

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasitriobehandlingen. Pasienter som er i alderen 65 år eller eldre er mer mottakelige for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk. I kliniske studier forekom lavt blodtrykk hyppigere hos pasienter som tok Rasitrio enn hos de som kun tok dobbeltkombinasjoner bestående av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Følgende, mulig alvorlige bivirkninger er rapportert med legemidler som inneholder aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid alene.

Aliskiren

Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer).

Mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- diaré
- leddsmerter (artralgi)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- lavt blodtrykk
- palpitasjoner
- hoste
- kløe, kløende utslett (urticaria)
- forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet.
- rødfarget hud (erytem).

Amlodipin

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som bruker amlodipin alene:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- søvnighet
- svimmelhet
- hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- hevelser rundt anklene
- hevelse
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans
- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- lavt blodtrykk
- andpustenhet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diarè og forstoppelse)
- munntørrehet
- hårtap

- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- kløe; utslett
- generelt utslett
- leddsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- ryggsmarter
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystsmarter
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet
- høyt blodsukknivå
- økt muskelstivhet og vansker med å løfte
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- hoste
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- leversykdom som kan oppstå sammen med gulfarging av hud og øyne, eller mørkfarget urin
- unormale leverfunksjonstester
- angioødem (vansker med å puste eller svelge eller opphovning av ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge)
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn; tørr hud, utslett, kløende utslett
- hudutslett med avskalling eller flassing; utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som tar hydroklortiazid alene har følgende blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- høyt kalsiumnivå i blodet
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhet
- hodepine
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelser
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- diaré
- leversykdommer som kan oppetre sammen med gul hud og øyne
- økt overfølsomhet for sol på hud
- sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 pasienter)

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- svakhet
- blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhet (asteni)
- feber.

Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasitrio.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar Rasitrio i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rasitrio

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Rasitrio ser ut og innholdet i pakningen

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa, ovale, tabletter, preget med "LIL" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) i kalenderblistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 30 eller 90 tabletter i blistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endoseblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio
3. Hvordan du bruker Rasitrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot

Hva Rasitrio er

Rasitrio inneholder tre virkestoffer som heter aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Alle disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

- Aliskiren tilhører en gruppe legemidler som kalles reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av. Dette senker blodtrykket.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Hva Rasitrio brukes mot

Rasitrio brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket sitt med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid tatt som separate legemidler tatt til samme tid. Disse pasientene kan derfor ha nytte av å ta én tablett som inneholder alle tre virkestoffene.

2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio

Bruk ikke Rasitrio

- dersom du er allergisk overfor aliskiren, amlodipin, andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere), hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, skal du ikke ta Rasitrio. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Rasitrio bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruker noen av følgende legemidler:
 - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
 - itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner).
 - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har svært lavt blodtrykk.
- hvis du lider av sjokk inkludert kardiogent sjokk.
- hvis du har forsnævring av aortahjerteklaffen (aortastenose).
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt.

Informér legen din før du bruker Rasitrio dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasitrio:

- hvis du har oppkast eller diaré eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden).
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasitrio og kontakte legen din.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du går på en saltfattig diett.
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) også om du har hatt en nyretransplantasjon eller forsnævring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasitrio er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon).
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).

- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du er i alderen 65 år eller eldre (se avsnitt Eldre (65 år eller eldre) under).
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, svakhet, lavt blodtrykk, redusert urinmengde, kvalme, brekninger eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Rasitrio).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasitrio. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet om graviditet).

Barn og ungdom

Bruk av Rasitrio hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Eldre

Informér legen din hvis du er i alderen 65 år eller eldre fordi du da kan være mer mottakelig for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk (se avsnitt 4 om mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere nøye om Rasitrio er egnet for deg. Dersom du er i alderen 75 år eller eldre, kan legen din ønske å kontrollere blodtrykket ditt hyppigere.

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

Andre legemidler og Rasitrio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Rasitrio uten å rådføre deg med legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (et legemiddel brukt for å forhindre organavstøtning ved transplantasjon eller for andre tilstander, f. eks reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
- itrakonazol (et legemiddel brukt til behandling av soppinfeksjoner).
- kinidin (et legemiddel brukt til å korrigere hjerterytmen).
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informer legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- legemidler som kan indusere "*torsades de pointes*" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner.
- amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme.
- atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol.
- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner.
- johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet.
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år).
- diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer.
- ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner.
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- visse lakserende midler.
- legemidler for behandling av urinsyre syk, slik som allopurinol.
- digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- legemidler som kontrollerer hjerterytmen.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- steroider.
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid.
- leddgiktmedisin.
- legemidler som brukes ved sår og betennelse i spiserøret (f.eks. karbenoksolon).
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Inntak av Rasitrio sammen med mat og drikke

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

På grunn av hydroklortiazidinnholdet i Rasitrio kan inntak av alkohol, mens du behandles med Rasitrio, forsterke følelsen av svimmelhet når du står oppreist, spesielt når du reiser deg opp.

Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasitrio"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasitrio før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasitrio. Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasitrio er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Rasitrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasitrio er én tablett per dag.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Rasitrio

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasitrio-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Rasitrio

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte). Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er rapportert for Rasitrio er:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hevelse i hender, ankler og føtter (perifert ødem).

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever følgende i starten av behandlingen:

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasitriobehandlingen. Pasienter som er i alderen 65 år eller eldre er mer mottakelige for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk. I kliniske studier forekom lavt blodtrykk hyppigere hos pasienter som tok Rasitrio enn hos de som kun tok dobbeltkombinasjoner bestående av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Følgende, mulig alvorlige bivirkninger er rapportert med legemidler som inneholder aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid alene.

Aliskiren

Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer).

Mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- diaré
- leddsmerter (artralgi)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- lavt blodtrykk
- palpitasjoner
- hoste
- kløe, kløende utslett (urticaria)
- forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet.
- rødfarget hud (erytem).

Amlodipin

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som bruker amlodipin alene:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- søvnighet
- svimmelhet
- hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- hevelser rundt anklene
- hevelse
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans
- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- lavt blodtrykk
- andpustenhet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diarè og forstoppelse)
- munntørhet
- hårtap

- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- kløe; utslett
- generelt utslett
- leddsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- ryggsmerte
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystmerter
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet
- høyt blodsukternivå
- økt muskelstivhet og vansker med å løfte
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- hoste
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- leversykdom som kan oppstå sammen med gulfarging av hud og øyne, eller mørkfarget urin
- unormale leverfunksjonstester
- angioødem (vansker med å puste eller svelge eller opphovning av ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge)
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn; tørr hud, utslett, kløende utslett
- hudutslett med avskalling eller flassing; utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som tar hydroklortiazid alene har følgende blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- høyt kalsiumnivå i blodet
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhet
- hodepine
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelser
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- diaré
- leversykdommer som kan oppetre sammen med gul hud og øyne
- økt overfølsomhet for sol på hud
- sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 pasienter)

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- svakhet
- blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhet (asteni)
- feber.

Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasitrio.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar Rasitrio i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rasitrio

- Hver Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLINSK cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, svart jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).

Hvordan Rasitrio ser ut og innholdet i pakningen

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er svak brunoransje, ovale, tabletter preget med "OIO" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) i kalenderblistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 30 eller 90 tabletter i blistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endoseblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio
3. Hvordan du bruker Rasitrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot

Hva Rasitrio er

Rasitrio inneholder tre virkestoffer som heter aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Alle disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

- Aliskiren tilhører en gruppe legemidler som kalles reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres i kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av. Dette senker blodtrykket.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Hva Rasitrio brukes mot

Rasitrio brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket sitt med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid tatt som separate legemidler tatt til samme tid. Disse pasientene kan derfor ha nytte av å ta én tablett som inneholder alle tre virkestoffene.

2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio

Bruk ikke Rasitrio

- dersom du er allergisk overfor aliskiren, amlodipin, andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere), hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, skal du ikke ta Rasitrio. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Rasitrio bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruker noen av følgende legemidler:
 - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
 - itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner).
 - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har svært lavt blodtrykk.
- hvis du lider av sjokk inkludert kardiogent sjokk.
- hvis du har forsnævring av aortahjerteklaffen (aortastenose).
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt.

Informér legen din før du bruker Rasitrio dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasitrio:

- hvis du har oppkast eller diaré eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden).
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasitrio og kontakte legen din.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du går på en saltfattig diett.
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) også om du har hatt en nyretransplantasjon eller forsnævring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasitrio er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon).
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).

- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du er i alderen 65 år eller eldre (se avsnitt Eldre (65 år eller eldre) under).
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, svakhet, lavt blodtrykk, redusert urinmengde, kvalme, brekninger eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Rasitrio).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasitrio. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet om graviditet).

Barn og ungdom

Bruk av Rasitrio hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Eldre

Informér legen din hvis du er i alderen 65 år eller eldre fordi du da kan være mer mottakelig for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk (se avsnitt 4 om mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere nøye om Rasitrio er egnet for deg. Dersom du er i alderen 75 år eller eldre, kan legen din ønske å kontrollere blodtrykket ditt hyppigere.

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

Andre legemidler og Rasitrio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Rasitrio uten å rådføre deg med legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (et legemiddel brukt for å forhindre organavstøtning ved transplantasjon eller for andre tilstander, f. eks reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
- itrakonazol (et legemiddel brukt til behandling av soppinfeksjoner).
- kinidin (et legemiddel brukt til å korrigere hjerterytmen).
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informer legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner.
- amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme.
- atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol.
- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner.
- johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet.
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år).
- diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer.
- ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner.
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- visse lakserende midler.
- legemidler for behandling av urinsyre syk, slik som allopurinol.
- digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- legemidler som kontrollerer hjerterytmen.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- steroider.
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid.
- leddgiktmedisin.
- legemidler som brukes ved sår og betennelse i spiserøret (f.eks. karbenoksolon).
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Inntak av Rasitrio sammen med mat og drikke

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

På grunn av hydroklortiazidinnholdet i Rasitrio kan inntak av alkohol, mens du behandles med Rasitrio, forsterke følelsen av svimmelhet når du står oppreist, spesielt når du reiser deg opp.

Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasitrio"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasitrio før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasitrio. Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasitrio er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Rasitrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasitrio er én tablett per dag.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Rasitrio

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasitrio-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Rasitrio

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke ta** en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte). Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er rapportert for Rasitrio er:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hevelse i hender, ankler og føtter (perifert ødem).

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever følgende i starten av behandlingen:

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasitriobehandlingen. Pasienter som er i alderen 65 år eller eldre er mer mottakelige for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk. I kliniske studier forekom lavt blodtrykk hyppigere hos pasienter som tok Rasitrio enn hos de som kun tok dobbeltkombinasjoner bestående av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Følgende, mulig alvorlige bivirkninger er rapportert med legemidler som inneholder aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid alene.

Aliskiren

Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer).

Mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- diaré
- leddsmerter (artralg)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- lavt blodtrykk
- palpitasjoner
- hoste
- kløe, kløende utslett (urticaria)
- forhøyede leverenzymer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet.
- rødfarget hud (erytem).

Amlodipin

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som bruker amlodipin alene:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- søvnighet
- svimmelhet
- hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- hevelser rundt anklene
- hevelse
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans
- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- lavt blodtrykk
- andpustenhet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diarè og forstoppelse)
- munntørhet
- hårtap

- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- kløe; utslett
- generelt utslett
- leddsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- ryggsmerte
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystsmerte
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet
- høyt blodsukknivå
- økt muskelstivhet og vansker med å løpe
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- hoste
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- leversykdom som kan oppstå sammen med gulfarging av hud og øyne, eller mørkfarget urin
- unormale leverfunksjonstester
- angioødem (vansker med å puste eller svelge eller opphovning av ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge)
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn; tørr hud, utslett, kløende utslett
- hudutslett med avskalling eller flassing; utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som tar hydroklortiazid alene har følgende blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- høyt kalsiumnivå i blodet
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhet
- hodepine
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelser
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- diaré
- leversykdommer som kan oppetre sammen med gul hud og øyne
- økt overfølsomhet for sol på hud
- sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 pasienter)

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- svakhet
- blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhet (asteni)
- feber.

Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasitrio.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar Rasitrio i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rasitrio

- Hver Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silica, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Rasitrio ser ut og innholdet i pakningen

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, ovale, tabletter, preget med "UIU" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) i kalenderblistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 30 eller 90 tabletter i blistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endoseblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio
3. Hvordan du bruker Rasitrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rasitrio er, og hva det brukes mot

Hva Rasitrio er

Rasitrio inneholder tre virkestoffer som heter aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid. Alle disse substansene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk (hypertensjon).

- Aliskiren tilhører en gruppe legemidler som kalles reninhemmere. Disse reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av slik at blodtrykket senkes.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere som hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk. Amlodipin får blodårene til å utvide seg og slappe av. Dette senker blodtrykket.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler kalt tiaziddiuretika. Hydroklortiazid øker urinproduksjonen, noe som også senker blodtrykket.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

Hva Rasitrio brukes mot

Rasitrio brukes for å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket sitt med aliskiren, amlodipin og hydroklortiazid tatt som separate legemidler tatt til samme tid. Disse pasientene kan derfor ha nytte av å ta én tablett som inneholder alle tre virkestoffene.

2. Hva du må vite før du bruker Rasitrio

Bruk ikke Rasitrio

- dersom du er allergisk overfor aliskiren, amlodipin, andre dihydropyridinderivater (kjent som kalsiumkanalblokkere), hydroklortiazid, overfor sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, skal du ikke ta Rasitrio. Rådfør deg med lege.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Rasitrio bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for lavt nivå av natrium i blodet ditt
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- hvis du bruker noen av følgende legemidler:
 - ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
 - itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner).
 - kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du har svært lavt blodtrykk.
- hvis du lider av sjokk inkludert kardiogent sjokk.
- hvis du har forsnævring av aortahjerteklaffen (aortastenose).
- hvis du har hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt.

Informér legen din før du bruker Rasitrio dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rasitrio:

- hvis du har oppkast eller diaré eller dersom du bruker et diuretikum (et legemiddel som øker urinmengden).
- hvis du tidligere har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Rasitrio og kontakte legen din.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du går på en saltfattig diett.
- hvis urinmengden din er merkbart redusert i 24 timer eller mer og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (f.eks. behov for dialyse) også om du har hatt en nyretransplantasjon eller forsnævring eller blokkering av årene som forsyner nyrene dine med blod.
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Rasitrio er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg.
- hvis du har leverproblemer (nedsatt leverfunksjon).
- hvis du har diabetes (høyt blodsukker).

- hvis du har for høyt nivå av kolesterol eller triglyserider i blodet ditt.
- hvis du har en sykdom som heter lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- hvis du har allergi eller astma.
- hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- hvis du er i alderen 65 år eller eldre (se avsnitt Eldre (65 år eller eldre) under).
- hvis du har tegn eller symptomer som unormal tørste, tørr munn, generell svakhet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, svakhet, lavt blodtrykk, redusert urinmengde, kvalme, brekninger eller unormalt rask hjerterytme. Dette kan være tegn på overdosering med hydroklortiazid (som finnes i Rasitrio).
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer eller uker etter at du begynner med Rasitrio. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- hvis du har nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i en eller begge nyrene).
- hvis du har alvorlig kongestiv hjertesvikt (en form for hjertesvikt der hjertet ikke kan pumpe tilstrekkelig med blod rundt i kroppen).

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet om graviditet).

Barn og ungdom

Bruk av Rasitrio hos barn og ungdom opp til 18 år anbefales ikke.

Eldre

Informér legen din hvis du er i alderen 65 år eller eldre fordi du da kan være mer mottakelig for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk (se avsnitt 4 om mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere nøye om Rasitrio er egnet for deg. Dersom du er i alderen 75 år eller eldre, kan legen din ønske å kontrollere blodtrykket ditt hyppigere.

Hos de fleste pasienter i alderen 65 år og eldre viser dosen på 300 mg av aliskiren ingen ytterligere effekt på reduksjon av blodtrykket sammenlignet med dosen på 150 mg.

Andre legemidler og Rasitrio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Rasitrio uten å rådføre deg med legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ciklosporin (et legemiddel brukt for å forhindre organavstøtning ved transplantasjon eller for andre tilstander, f. eks reumatoid artritt eller atopisk dermatitt).
- itrakonazol (et legemiddel brukt til behandling av soppinfeksjoner).
- kinidin (et legemiddel brukt til å korrigere hjerterytmen).
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
 - en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Informér legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, karbenoksolon, amfotericin eller penicillin G.
- legemidler som reduserer høyt blodtrykk inkludert metyldopa.
- legemidler som øker blodtrykket slik som noradrenalin eller adrenalin.
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner.
- verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
- klaritromycin, telitromycin, erytromycin som er antibiotika som brukes for å behandle infeksjoner.
- amiodaron, et legemiddel som brukes for å behandle unormal hjerterytme.
- atorvastatin, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol.
- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes for å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika (karbamazepin).
- rifampicin, et legemiddel som brukes for å forebygge eller behandle infeksjoner.
- johannesurt (*hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes for å bedre stemningsleiet.
- smertestillende legemidler slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) (brukes spesielt hos pasienter over 65 år).
- diltiazem, et legemiddel som brukes for å behandle hjerteproblemer.
- ritonavir, et legemiddel som brukes for å behandle virusinfeksjoner.
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon).
- visse lakserende midler.
- legemidler for behandling av urinsyre syk, slik som allopurinol.
- digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer).
- vitamin D og kalsiumsalter.
- en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin II-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
- legemidler som kontrollerer hjerterytmen.
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin).
- legemidler som kan øke blodsukkernivået slik som betablokkere og diazoksid.
- steroider.
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid.
- leddgiktmedisin.
- legemidler som brukes ved sår og betennelse i spiserøret (f.eks. karbenoksolon).
- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner).
- amantadin (legemiddel for behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus).
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelkramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse).
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet).
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer).
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billediagnostikk).

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- furosemid eller torasemid, legemidler av typen som kalles diuretika, som brukes til å øke urinproduksjonen, og i tillegg for å behandle visse hjerteproblemer (hjertesvikt) eller ødem (hevelser).
- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner, slik som ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Inntak av Rasitrio sammen med mat og drikke

Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

På grunn av hydroklortiazidinnholdet i Rasitrio kan inntak av alkohol, mens du behandles med Rasitrio, forsterke følelsen av svimmelhet når du står oppreist, spesielt når du reiser deg opp.

Graviditet

Du må ikke ta dette legemidlet hvis du er gravid (se avsnittet "Bruk ikke Rasitrio"). Slutt å bruke dette legemidlet umiddelbart og snakk med legen din dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Rasitrio før du blir gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Rasitrio. Rasitrio er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Rasitrio er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gjøre at du føler deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Rasitrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg og ikke bruk mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen Rasitrio er én tablett per dag.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene hel med litt vann. Du bør ta dette legemidlet én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta dette legemidlet sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Rasitrio

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Rasitrio-tabletter må du snakke med en lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Rasitrio

Dersom du glemmer å ta en dose av denne medisinen skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablettene til vanlig tid. Du må **ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter på én gang) som erstatning for en glemt tablett.

Du må ikke slutte å ta denne medisinen, selv om du føler deg frisk (hvis ikke legen din forteller deg at du skal slutte). Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg ganske friske. Det er veldig viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er rapportert for Rasitrio er:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hevelse i hender, ankler og føtter (perifert ødem).

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever følgende i starten av behandlingen:

Besvimelse og/eller ørhet knyttet til lavt blodtrykk kan oppstå ved oppstart av Rasitriobehandlingen. Pasienter som er i alderen 65 år eller eldre er mer mottakelige for bivirkninger forbundet med lavt blodtrykk. I kliniske studier forekom lavt blodtrykk hyppigere hos pasienter som tok Rasitrio enn hos de som kun tok dobbeltkombinasjoner bestående av aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Følgende, mulig alvorlige bivirkninger er rapportert med legemidler som inneholder aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid alene.

Aliskiren

Noen bivirkninger kan være alvorlige (frekvens ikke kjent):

Et fåtall pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Snakk med legen din umiddelbart dersom noe av det følgende inntreffer:

- Alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt eller leppe eller tunge, pustevansker, svimmelhet.
- Kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin eller gulfarging av hud og øyne (tegn på leversykdommer).

Mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- diaré
- leddsmerter (artralgi)
- høyt nivå av kalium i blodet
- svimmelhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor)
- nyreproblemer inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon)
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber)
- lavt blodtrykk
- palpitasjoner
- hoste
- kløe, kløende utslett (urticaria)
- forhøyede leverenzymmer.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet)
- økt nivå av kreatinin i blodet.
- rødfarget hud (erytem).

Amlodipin

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som bruker amlodipin alene:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- søvnighet
- svimmelhet
- hodepine (spesielt ved oppstart av behandlingen)
- hetetokter
- smerter i buken
- kvalme
- hevelser rundt anklene
- hevelse
- tretthet
- hjertebank (palpitasjoner).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- søvnløshet
- humørforandringer (inkludert angst)
- depresjon
- skjelving
- endret smakssans
- plutselig midlertidig tap av bevissthet
- redusert følsomhet i huden
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelse (inkludert dobbeltsyn)
- ringende lyd i ørene
- lavt blodtrykk
- andpustenhet
- rennende nese
- oppkast
- mageubehag etter måltider
- endret avføringsmønster (inkludert diarè og forstoppelse)
- munntørhet
- hårtap

- lilla hudflekker
- hudavfarging
- overdreven svetting
- kløe; utslett
- generelt utslett
- leddsmerter
- muskelsmerter
- muskelkramper
- ryggsmerte
- problemer med vannlating
- vannlating om natten
- hyppig vannlating
- impotens
- forstørrede bryster hos menn
- brystsmerte
- svakhet
- smerter
- følelse av uvelhet
- vektøkning
- vektreduksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

- lavt antall hvite blodceller og blodplater
- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet
- høyt blodsukknivå
- økt muskelstivhet og vansker med å løfte
- følelse av nummenhet eller prikking med brennende følelse i fingre og tær
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- betennelse i blodårene
- hoste
- sterke smerter i øvre del av magen
- betennelse i mageslimhinnen
- blødning, ømme eller forstørrede gummer
- leverbetennelse
- leversykdom som kan oppstå sammen med gulfarging av hud og øyne, eller mørkfarget urin
- unormale leverfunksjonstester
- angioødem (vansker med å puste eller svelge eller opphovning av ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge)
- hudreaksjoner med rødfarget hud og avskalling, blemmer på leppene, øyne eller munn; tørr hud, utslett, kløende utslett
- hudutslett med avskalling eller flassing; utslett, rød hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber
- hevelser, hovedsakelig i ansikt og svelg
- økt hudfølsomhet for sollys.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som tar hydroklortiazid alene har følgende blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- høyt kalsiumnivå i blodet
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- søvnforstyrrelser
- svimmelhet
- hodepine
- prikking eller nummenhet
- synsforstyrrelser
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- diaré
- leversykdommer som kan oppetre sammen med gul hud og øyne
- økt overfølsomhet for sol på hud
- sukker i urinen.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 pasienter)

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress" inkludert lungebetennelse og lungeødem)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- svakhet
- blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt), svakhet (asteni)
- feber.

Snakk med legen din dersom noen av disse bivirkningene påvirker deg alvorlig. Du må kanskje slutte med Rasitrio.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Rasitrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar Rasitrio i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Rasitrio

- Hver Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal, vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, svart jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).

Hvordan Rasitrio ser ut og innholdet i pakningen

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, tabletter, preget med "VIV" på én side og "NVR" på den andre siden.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 14, 28, 56, 98 tabletter i kalenderblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger på 49) i kalenderblistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 30 eller 90 tabletter i blistere.

Rasitrio er tilgjengelig i pakninger inneholdende 56x1 tablett i perforerte endoseblistere.

Det finnes også tilgjengelig i multipakninger på 98x1 tablett (2 pakninger på 49x1) i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg