

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Fioletowo-biała, owalna, wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, oznakowaniem „YIY” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasitrio jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia skojarzonego aliskirenem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę.

Pacjenci otrzymujący aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach podawanych jednocześnie o tej samej porze dnia mogą przejść na leczenie produktem złożonym Rasitrio zawierającym substancje w tych samych dawkach.

Produkt złożony należy stosować wyłącznie po uzyskaniu stabilnego działania pojedynczych składników podawanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach, uzyskanego w wyniku stopniowego zwiększania dawki. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych stosujących produkt Rasitrio. Z tego względu, podczas stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, należy zachować szczególną ostrożność.

Zalecana dawka początkowa aliskirenu w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Dane dotyczące stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych należy ograniczyć do pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego krwi stosując aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w osobnych tabletkach podawanych równocześnie, bez towarzyszących temu obaw dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności występowania niedociśnienia. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby. Nie ustalono zaleceń w zakresie dostosowania dawki amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne dihydropirydyny lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz z innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu przeciwnadciśnieniowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hipotekalię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli równoczesne stosowanie jest bezwzględnie konieczne, należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie elektrolitów.

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

Należy zachować szczególną ostrożność podając Rasitrio pacjentom w wieku 65 lat i starszym. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd. Pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem po zastosowaniu produktu Rasitrio (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są bardzo ograniczone. Zaleca się zachować wyjątkową ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu. Rasitrio lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasitrio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

Hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Brak dowodów na to, by produkt leczniczy Rasitrio zmniejszał lub zapobiegał występowaniu hiponatremii wywołanej przez leki moczopędne. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkty 4.2. i 4.3). Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ RAA, należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów, którzy w niedawnej przeszłości przeszli operację przeszczepienia nerki, dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, czy też z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, czy też ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasitrio i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasitrio wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, był związany z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazidu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z nadciśnieniem nie wskazywała na żadne klinicznie istotne zmiany w wielkości pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym i C_{max} aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu w porównaniu z odpowiadającymi im schematami leczenia preparatami zawierającymi dwie substancje.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Silne inhibitory P-glikoproteiny (P-gp)*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok grejpfrutowy*

Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyują aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, będąca induktorem P-gp, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2).

Brak interakcji

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow$ 28%), amlodypiną ($\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ($\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem grejpfrutowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

- *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

- *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Niezalecane

- *Lit*

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

- *Amantadyna*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

- *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi.

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

- *Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie minimalizować interakcję.

- *Witamina D i sole wapnia*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

- *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

- *Leki cytotoksyczne*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

- *Digoksylna i inne glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

- *Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.

- *Jodowe środki kontrastujące*

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorotiazyl może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający Rasitrio powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasitrio nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron, aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Produktu leczniczego Rasitrio nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, senność, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasitrio i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasitrio (aliskiren, amlodypina i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasitrio.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane dla aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe

Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania obręzków obwodowych w grupie otrzymującej Rasitrio w krótkookresowym badaniu kontrolowanym dwiema substancjami czynnymi wyniosła 7,1% w porównaniu do 8,0% w grupie aliskirenu/amlodypiny, 4,1% w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu i 2,0% w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu podawanych w postaci produktów złożonych.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych potencjalnie związanych z niedociśnieniem w krótkookresowym badaniu kontrolowanym substancją czynną wyniosła 4,9% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu z 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość ta wyniosła 10,2% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu do maksymalnie 5,4% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczkę, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna skóry, zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

**W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu RAA (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne: W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub glikokortykoidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież: Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	
Często	Kołatanie serca
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Obrzęk w okolicy kostek
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasitrio. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia
Często	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy, ból głowy, parestezie
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów
Rzadko Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasitrio jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem połączenia aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstniczych lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, umieszczenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny; kod ATC: C09XA54

Rasitrio stanowi połączenie trzech substancji o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia i hydrochlorotiazydu z grupy tiazydowych leków moczopędnych. Po połączeniu tych substancji uzyskany efekt zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozszerzenia naczyń za pośrednictwem kanału wapniowego i wydalania chlorku sodu skutkuje istotniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż po podaniu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu leczniczego Rasitrio raz na dobę spowodowało klinicznie istotne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres do podania kolejnej dawki. Istotniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu leczniczego Rasitrio niż po podaniu każdego z preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne obserwowano w każdej godzinie, w tym także we wczesnych godzinach porannych podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Działanie produktu leczniczego Rasitrio oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyło 1 181 pacjentów, z których 773 zakwalifikowano do grupy pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe 160-180 mmHg), a 408 do grupy pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe >180 mmHg) przed rozpoczęciem badania. Dużą grupę stanowili pacjenci otyli (49%), a ponad 14% całej populacji pacjentów miało cukrzycę. Podczas pierwszych 4 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali produkt złożony zawierający 3 substancje czynne aliskiren/amlodypinę/hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 150/5/12,5 mg (n=308) lub produkty złożone zawierające dwie substancje czynne: aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (n=295), aliskiren/amlodypinę 150/5 mg (n=282) oraz amlodypinę/HCTZ 5/12,5 mg (n=295). Po upływie 4 tygodni pacjentom obowiązkowo zwiększano dawki leków, które stosowano metodą ślepej próby przez kolejne 4 tygodnie leczenia, do dawek aliskiren/amlodypina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodypina 300/10 mg i amlodypina/HCTZ 10/25 mg.

W tym badaniu produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg powodował statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) względem wartości wyjściowych o 37,9/20,6 mmHg w porównaniu do zmniejszenia ciśnienia o 31,4/18,0 mmHg odnotowanego w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg), o 28,0/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz o 30,8/17,0 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg) u pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg), obniżenie ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych w grupie produktu leczniczego Rasitrio i produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne wyniosło odpowiednio 49,5/22,5 mmHg w porównaniu do 38,1/17,6 mmHg w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg); 33,2/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz 39,9/17,8 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg). W podgrupie 588 pacjentów, w której pacjenci w wieku powyżej 65 lat stanowili niewielki odsetek, a pacjenci w wieku powyżej 75 lat stanowili bardzo mały odsetek, zastosowanie aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/10/25 mg) powodowało obniżenie średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 39,7/21,1 mmHg względem wartości wyjściowych w porównaniu z 31,3/18,74 mmHg dla aliskirenu i amlodypiny w skojarzeniu (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg dla aliskirenu/hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/25 mmHg) oraz 29,2/16,4 mmHg dla amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (10/25 mg) (podgrupa obejmuje pacjentów bez odchyień od normy, które określono jako różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 10 mmHg w punkcie wyjściowym lub w punkcie końcowym). Działanie produktu leczniczego Rasitrio obserwowano już po upływie jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia, obserwowane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem było niezależne od wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała pacjenta oraz zaburzeń związanych z nadwagą (zespół metaboliczny i cukrzyca).

Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio było związane z istotnym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza (PRA) (-34%) względem stanu wyjściowego, podczas, gdy produkt złożony zawierający połączenie amlodypiny i hydrochlorotiazydu powodował zwiększenie PRA (+170%). Konsekwencje kliniczne różnic we wpływie badanych produktów na PRA nie są obecnie znane.

W otwartym badaniu nad bezpieczeństwem stosowania, trwającym od 28 do 54 tygodni, oceniano skuteczność jako drugorzędowy punkt końcowy, a produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg zmniejszał średnie ciśnienia tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) o 37,3/21,8 mmHg podczas leczenia trwającego od 28 do 54 tygodni. Skuteczność produktu leczniczego Rasitrio utrzymywała się podczas leczenia trwającego ponad jeden rok, przy braku dowodów na utratę działania leku.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym 36 tygodni badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane za pomocą aliskirenu/HCTZ w dawce 300/25 mg (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 140 mmHg), dalsze, klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w punkcie końcowym w 36 tygodniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rasitrio w dawce 300/10/25 mg (od obniżenia średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 15,0/8,6 mmHg w tygodniu 22 do obniżenia o 30,8/14,1 mmHg w punkcie końcowym w tygodniu 36).

Rasitrio podawano ponad 1 155 pacjentom w zakończonych już badaniach klinicznych, w tym 182 pacjentom przez co najmniej jeden rok. Leczenie produktem leczniczym Rasitrio było dobrze tolerowane w dawkach do 300 mg/10 mg/25 mg, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna jak w przypadku odpowiadających mu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne, z wyjątkiem objawowego niedociśnienia. Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych mających potencjalnie związek z niedociśnieniem, występujących w krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną wyniosła 4,9% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartością maksymalnie 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wspomniana częstość występowania wyniosła 10,2% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartościami maksymalnie 5,4% w grupach pacjentów stosujących produkty złożone zawierające dwie substancje czynne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią, wiekiem (z wyjątkiem objawowego niedociśnienia), wskaźnikiem masy ciała, rasą lub grupą etniczną pacjentów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku >75 lat lub u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego miało miejsce w przypadku 3,6% pacjentów leczonych produktem Rasitrio w porównaniu z 2,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/amlodypinę, 0,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/hydrochlorotiazyd i 2,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazylem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia – amlodypiną, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w wieku 65 lat lub starszych oraz w wieku 75 lat i starszych (30%), aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawracających zawałów serca, udarów i nagłej śmierci po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR < 60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,11 na korzyść placebo (przedział ufności 95%: 1,00; 1,23, dwustronny $p=0,05$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (37,9% w porównaniu z 30,2%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,0% w porównaniu z 12,1%), hiperkaliemii (38,9% w porównaniu z 28,8%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,7% w porównaniu z 16,2%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,6%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.4).

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasitrio hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasitrio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

Po doustnym podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie zawierających aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, maksymalne stężenia uzyskiwano w ciągu 1-2 godzin dla aliskirenu, w ciągu 8 godzin dla amlodypiny i w ciągu 2-3 godzin dla hydrochlorotiazydu. Szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu po podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie są podobne jak po podaniu w postaciach jednoskładnikowych.

Wyniki badania nad wpływem pokarmu, z użyciem standardowego bogatotłuszczowego posiłku jednocześnie z tabletką złożoną o ustalonym składzie 300/10/25 mg. wykazały, że pokarm zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu z tabletki złożonej o ustalonym składzie w podobnym stopniu jak aliskirenu w monoterapii. Pokarm nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny lub hydrochlorotiazydu zawartych w tabletkce złożonej o ustalonym składzie.

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 70% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 6-17 lat), którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Dostępne dane nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 5 mg i 10 mg.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ($t_{\max}$ ok. 2 h).

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki. W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych na temat wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Rasitrio pacjentom w podeszłym wieku. W przypadku monoterapii, AUC aliskirenu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest o 50% większe niż u osób młodych. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania, co skutkuje zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego zaleca się zachować szczególną ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz wyjątkową ostrożność u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami. Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio. Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących toksykologii samego produktu leczniczego Rasitrio, ponieważ badania takie zostały przeprowadzone dla poszczególnych składników.

Profil toksyczności połączenia aliskirenu z hydrochlorotiazydem i aliskirenu z amlodypiną został dobrze scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych. Oba leki złożone były na ogół dobrze tolerowane przez szczury. Wyniki badań toksyczności po podaniu doustnym, trwających 2 i 13 tygodni były zgodne z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych składników.

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m^2 powierzchni ciała,). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m^2 powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazidu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazidu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazidu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

Opakowanie podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56x1 tabletkę

Opakowanie zbiorcze podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/001-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoróżowa, owalna, wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „LIL” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasitrio jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia skojarzonego aliskirenem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę.

Pacjenci otrzymujący aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach podawanych jednocześnie o tej samej porze dnia mogą przejść na leczenie produktem złożonym Rasitrio zawierającym substancje w tych samych dawkach.

Produkt złożony należy stosować wyłącznie po uzyskaniu stabilnego działania pojedynczych składników podawanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach, uzyskanego w wyniku stopniowego zwiększania dawki. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych stosujących produkt Rasitrio. Z tego względu, podczas stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, należy zachować szczególną ostrożność.

Zalecana dawka początkowa aliskirenu w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Dane dotyczące stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych należy ograniczyć do pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego krwi stosując aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w osobnych tabletkach podawanych równocześnie, bez towarzyszących temu obaw dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności występowania niedociśnienia. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) odpowiednio 89-60 ml/min/1,73m² oraz 59-30 ml/min/1,73m²) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby. Nie ustalono zaleceń w zakresie dostosowania dawki amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne dihydropirydyny lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz z innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu przeciwnadciśnieniowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hipotekalię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli równoczesne stosowanie jest bezwzględnie konieczne, należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie elektrolitów.

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

Należy zachować szczególną ostrożność podając Rasitrio pacjentom w wieku 65 lat i starszym. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd. Pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem po zastosowaniu produktu Rasitrio (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są bardzo ograniczone. Zaleca się zachować wyjątkową ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu. Rasitrio lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasitrio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

Hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Brak dowodów na to, by produkt leczniczy Rasitrio zmniejszał lub zapobiegał występowaniu hiponatremii wywołanej przez leki moczopędne. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkty 4.2. i 4.3). Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ RAA, należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów, którzy w niedawnej przeszłości przeszli operację przeszczepienia nerki, dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, czy też z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, czy też ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasitrio i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasitrio wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, był związany z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazidu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z nadciśnieniem nie wskazywała na żadne klinicznie istotne zmiany w wielkości pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym i C_{max} aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu w porównaniu z odpowiadającymi im schematami leczenia preparatami zawierającymi dwie substancje.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalenie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Silne inhibitory P-glikoproteiny (P-gp)*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok grejpfrutowy*

Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, będąca induktorem P-gp, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanego doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydy 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2).

Brak interakcji

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow$ 28%), amlodypiną ($\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ($\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem grejpfrutowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

- *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

- *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Niezalecane

- *Lit*

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

- *Amantadyna*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

- *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi.

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

- *Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie minimalizować interakcję.

- *Witamina D i sole wapnia*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

- *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

- *Leki cytotoksyczne*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

- *Digoksylna i inne glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

- *Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.

- *Jodowe środki kontrastujące*

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorotiazyl może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający Rasitrio powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasitrio nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron, aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Produktu leczniczego Rasitrio nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, senność, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasitrio i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasitrio (aliskiren, amlodypina i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasitrio.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane dla aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe

Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania obrzęków obwodowych w grupie otrzymującej Rasitrio w krótkookresowym badaniu kontrolowanym dwiema substancjami czynnymi wyniosła 7,1% w porównaniu do 8,0% w grupie aliskirenu/amlodypiny, 4,1% w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu i 2,0% w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu podawanych w postaci produktów złożonych.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych potencjalnie związanych z niedociśnieniem w krótkookresowym badaniu kontrolowanym substancją czynną wyniosła 4,9% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu z 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość ta wyniosła 10,2% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu do maksymalnie 5,4% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna skóry, zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

**W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu RAA (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne: W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież: Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	
Często	Kołatanie serca
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Obrzęk w okolicy kostek
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasitrio. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia
Często	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy, ból głowy, parestezie
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów
Rzadko Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasitrio jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem połączenia aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstniczych lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, umieszczenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny; kod ATC: C09XA54

Rasitrio stanowi połączenie trzech substancji o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia i hydrochlorotiazydu z grupy tiazydowych leków moczopędnych. Po połączeniu tych substancji uzyskany efekt zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozszerzenia naczyń za pośrednictwem kanału wapniowego i wydalania chlorku sodu skutkuje istotniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż po podaniu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu leczniczego Rasitrio raz na dobę spowodowało klinicznie istotne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres do podania kolejnej dawki. Istotniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu leczniczego Rasitrio niż po podaniu każdego z preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne obserwowano w każdej godzinie, w tym także we wczesnych godzinach porannych podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Działanie produktu leczniczego Rasitrio oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyło 1 181 pacjentów, z których 773 zakwalifikowano do grupy pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe 160-180 mmHg), a 408 do grupy pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe >180 mmHg) przed rozpoczęciem badania. Dużą grupę stanowili pacjenci otyli (49%), a ponad 14% całej populacji pacjentów miało cukrzycę. Podczas pierwszych 4 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali produkt złożony zawierający 3 substancje czynne aliskiren/amlodypinę/hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 150/5/12,5 mg (n=308) lub produkty złożone zawierające dwie substancje czynne: aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (n=295), aliskiren/amlodypinę 150/5 mg (n=282) oraz amlodypinę/HCTZ 5/12,5 mg (n=295). Po upływie 4 tygodni pacjentom obowiązkowo zwiększano dawki leków, które stosowano metodą ślepej próby przez kolejne 4 tygodnie leczenia, do dawek aliskiren/amlodypina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodypina 300/10 mg i amlodypina/HCTZ 10/25 mg.

W tym badaniu produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg powodował statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) względem wartości wyjściowych o 37,9/20,6 mmHg w porównaniu do zmniejszenia ciśnienia o 31,4/18,0 mmHg odnotowanego w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg), o 28,0/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz o 30,8/17,0 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg) u pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg), obniżenie ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych w grupie produktu leczniczego Rasitrio i produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne wyniosło odpowiednio 49,5/22,5 mmHg w porównaniu do 38,1/17,6 mmHg w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg); 33,2/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz 39,9/17,8 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg). W podgrupie 588 pacjentów, w której pacjenci w wieku powyżej 65 lat stanowili niewielki odsetek, a pacjenci w wieku powyżej 75 lat stanowili bardzo mały odsetek, zastosowanie aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/10/25 mg) powodowało obniżenie średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 39,7/21,1 mmHg względem wartości wyjściowych w porównaniu z 31,3/18,74 mmHg dla aliskirenu i amlodypiny w skojarzeniu (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg dla aliskirenu/hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/25 mmHg) oraz 29,2/16,4 mmHg dla amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (10/25 mg) (podgrupa obejmuje pacjentów bez odchyień od normy, które określono jako różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 10 mmHg w punkcie wyjściowym lub w punkcie końcowym). Działanie produktu leczniczego Rasitrio obserwowano już po upływie jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia, obserwowane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem było niezależne od wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała pacjenta oraz zaburzeń związanych z nadwagą (zespół metaboliczny i cukrzyca).

Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio było związane z istotnym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza (PRA) (-34%) względem stanu wyjściowego, podczas, gdy produkt złożony zawierający połączenie amlodypiny i hydrochlorotiazydu powodował zwiększenie PRA (+170%). Konsekwencje kliniczne różnic we wpływie badanych produktów na PRA nie są obecnie znane.

W otwartym badaniu nad bezpieczeństwem stosowania, trwającym od 28 do 54 tygodni, oceniano skuteczność jako drugorzędowy punkt końcowy, a produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg zmniejszał średnie ciśnienia tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) o 37,3/21,8 mmHg podczas leczenia trwającego od 28 do 54 tygodni. Skuteczność produktu leczniczego Rasitrio utrzymywała się podczas leczenia trwającego ponad jeden rok, przy braku dowodów na utratę działania leku.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym 36 tygodni badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane za pomocą aliskirenu/HCTZ w dawce 300/25 mg (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 140 mmHg), dalsze, klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w punkcie końcowym w 36 tygodniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rasitrio w dawce 300/10/25 mg (od obniżenia średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 15,0/8,6 mmHg w tygodniu 22 do obniżenia o 30,8/14,1 mmHg w punkcie końcowym w tygodniu 36).

Rasitrio podawano ponad 1 155 pacjentom w zakończonych już badaniach klinicznych, w tym 182 pacjentom przez co najmniej jeden rok. Leczenie produktem leczniczym Rasitrio było dobrze tolerowane w dawkach do 300 mg/10 mg/25 mg, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna jak w przypadku odpowiadających mu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne, z wyjątkiem objawowego niedociśnienia. Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych mających potencjalnie związek z niedociśnieniem, występujących w krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną wyniosła 4,9% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartością maksymalnie 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wspomniana częstość występowania wyniosła 10,2% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartościami maksymalnie 5,4% w grupach pacjentów stosujących produkty złożone zawierające dwie substancje czynne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią, wiekiem (z wyjątkiem objawowego niedociśnienia), wskaźnikiem masy ciała, rasą lub grupą etniczną pacjentów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku >75 lat lub u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego miało miejsce w przypadku 3,6% pacjentów leczonych produktem Rasitrio w porównaniu z 2,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/amlodypinę, 0,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/hydrochlorotiazyd i 2,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazdem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia – amlodypiną, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w wieku 65 lat lub starszych oraz w wieku 75 lat i starszych (30%), aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste (<1%) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawracających zawałów serca, udarów i nagłej śmierci po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR < 60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,11 na korzyść placebo (przedział ufności 95%: 1,00; 1,23, dwustronny $p=0,05$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (37,9% w porównaniu z 30,2%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,0% w porównaniu z 12,1%), hiperkaliemii (38,9% w porównaniu z 28,8%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,7% w porównaniu z 16,2%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,6%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.4).

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasitrio hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasitrio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

Po doustnym podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie zawierających aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, maksymalne stężenia uzyskiwano w ciągu 1-2 godzin dla aliskirenu, w ciągu 8 godzin dla amlodypiny i w ciągu 2-3 godzin dla hydrochlorotiazydu. Szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu po podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie są podobne jak po podaniu w postaciach jednoskładnikowych.

Wyniki badania nad wpływem pokarmu, z użyciem standardowego bogatotłuszczowego posiłku jednocześnie z tabletką złożoną o ustalonym składzie 300/10/25 mg. wykazały, że pokarm zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu z tabletki złożonej o ustalonym składzie w podobnym stopniu jak aliskirenu w monoterapii. Pokarm nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny lub hydrochlorotiazydu zawartych w tabletkach złożonych o ustalonym składzie.

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 70% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 6-17 lat), którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Dostępne dane nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 5 mg i 10 mg.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ($t_{\max}$ ok. 2 h).

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki. W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych na temat wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Rasitrio pacjentom w podeszłym wieku. W przypadku monoterapii, AUC aliskirenu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest o 50% większe niż u osób młodych. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania, co skutkuje zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego zaleca się zachować szczególną ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz wyjątkową ostrożność u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami. Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio. Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących toksykologii samego produktu leczniczego Rasitrio, ponieważ badania takie zostały przeprowadzone dla poszczególnych składników.

Profil toksyczności połączenia aliskirenu z hydrochlorotiazydem i aliskirenu z amlodypiną został dobrze scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych. Oba leki złożone były na ogół dobrze tolerowane przez szczury. Wyniki badań toksyczności po podaniu doustnym, trwających 2 i 13 tygodni były zgodne z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych składników.

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała,). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazidu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazidu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazidu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

Opakowanie podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56x1 tabletkę

Opakowanie zbiorcze podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/013-024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bładopomarańczowo-brązowa owalna, wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „OIO” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasitrio jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia skojarzonego aliskirenem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę.

Pacjenci otrzymujący aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach podawanych jednocześnie o tej samej porze dnia mogą przejść na leczenie produktem złożonym Rasitrio zawierającym substancje w tych samych dawkach.

Produkt złożony należy stosować wyłącznie po uzyskaniu stabilnego działania pojedynczych składników podawanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach, uzyskanego w wyniku stopniowego zwiększania dawki. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych stosujących produkt Rasitrio. Z tego względu, podczas stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, należy zachować szczególną ostrożność.

Zalecana dawka początkowa aliskirenu w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Dane dotyczące stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych należy ograniczyć do pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego krwi stosując aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w osobnych tabletkach podawanych równocześnie, bez towarzyszących temu obaw dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności występowania niedociśnienia. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby. Nie ustalono zaleceń w zakresie dostosowania dawki amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne dihydropirydyny lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz z innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu przeciwnadciśnieniowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hipotekalię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli równoczesne stosowanie jest bezwzględnie konieczne, należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie elektrolitów.

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

Należy zachować szczególną ostrożność podając Rasitrio pacjentom w wieku 65 lat i starszym. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd. Pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem po zastosowaniu produktu Rasitrio (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są bardzo ograniczone. Zaleca się zachować wyjątkową ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu. Rasitrio lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasitrio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

Hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Brak dowodów na to, by produkt leczniczy Rasitrio zmniejszał lub zapobiegał występowaniu hiponatremii wywołanej przez leki moczopędne. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkty 4.2. i 4.3). Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ RAA, należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów, którzy w niedawnej przeszłości przeszli operację przeszczepienia nerki, dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, czy też z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, czy też ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasitrio i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasitrio wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, był związany z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazylu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z nadciśnieniem nie wskazywała na żadne klinicznie istotne zmiany w wielkości pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym i C_{max} aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazylu w porównaniu z odpowiadającymi im schematami leczenia preparatami zawierającymi dwie substancje.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarrytmiczne) zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- Silne inhibitory P-glikoproteiny (P-gp)

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyują aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- Interakcje z P-gp

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, będąca induktorem P-gp, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanego doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydy 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2).

Brak interakcji

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow$ 28%), amlodypiną ($\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ($\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem grejpfrutowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

- *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

- *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Niezalecane

- *Lit*

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

- *Amantadyna*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

- *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi.

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

- *Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazidu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazidu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie minimalizować interakcję.

- *Witamina D i sole wapnia*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

- *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

- *Leki cytotoksyczne*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

- *Digoksylna i inne glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

- *Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.

- *Jodowe środki kontrastujące*

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorotiazyl może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający Rasitrio powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasitrio nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron, aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Produktu leczniczego Rasitrio nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, senność, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasitrio i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasitrio (aliskiren, amlodypina i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasitrio.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane dla aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe

Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania obręzków obwodowych w grupie otrzymującej Rasitrio w krótkookresowym badaniu kontrolowanym dwiema substancjami czynnymi wyniosła 7,1% w porównaniu do 8,0% w grupie aliskirenu/amlodypiny, 4,1% w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu i 2,0% w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu podawanych w postaci produktów złożonych.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych potencjalnie związanych z niedociśnieniem w krótkookresowym badaniu kontrolowanym substancją czynną wyniosła 4,9% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu z 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość ta wyniosła 10,2% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu do maksymalnie 5,4% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna skóry, zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

**W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu RAA (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne: W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież: Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	
Często	Kołatanie serca
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Obrzęk w okolicy kostek
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasitrio. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia
Często	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy, ból głowy, parestezie
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów
Rzadko Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasitrio jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem połączenia aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstniczych lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, umieszczenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny; kod ATC: C09XA54

Rasitrio stanowi połączenie trzech substancji o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia i hydrochlorotiazydu z grupy tiazydowych leków moczopędnych. Po połączeniu tych substancji uzyskany efekt zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozszerzenia naczyń za pośrednictwem kanału wapniowego i wydalania chlorku sodu skutkuje istotniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż po podaniu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu leczniczego Rasitrio raz na dobę spowodowało klinicznie istotne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres do podania kolejnej dawki. Istotniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu leczniczego Rasitrio niż po podaniu każdego z preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne obserwowano w każdej godzinie, w tym także we wczesnych godzinach porannych podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Działanie produktu leczniczego Rasitrio oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyło 1 181 pacjentów, z których 773 zakwalifikowano do grupy pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe 160-180 mmHg), a 408 do grupy pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe >180 mmHg) przed rozpoczęciem badania. Dużą grupę stanowili pacjenci otyli (49%), a ponad 14% całej populacji pacjentów miało cukrzycę. Podczas pierwszych 4 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali produkt złożony zawierający 3 substancje czynne aliskiren/amlodypinę/hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 150/5/12,5 mg (n=308) lub produkty złożone zawierające dwie substancje czynne: aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (n=295), aliskiren/amlodypinę 150/5 mg (n=282) oraz amlodypinę/HCTZ 5/12,5 mg (n=295). Po upływie 4 tygodni pacjentom obowiązkowo zwiększano dawki leków, które stosowano metodą ślepej próby przez kolejne 4 tygodnie leczenia, do dawek aliskiren/amlodypina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodypina 300/10 mg i amlodypina/HCTZ 10/25 mg.

W tym badaniu produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg powodował statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) względem wartości wyjściowych o 37,9/20,6 mmHg w porównaniu do zmniejszenia ciśnienia o 31,4/18,0 mmHg odnotowanego w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg), o 28,0/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz o 30,8/17,0 mmHg w grupie amlodypiny /hydrochlorotiazydu (10/25 mg) u pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg), obniżenie ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych w grupie produktu leczniczego Rasitrio i produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne wyniosło odpowiednio 49,5/22,5 mmHg w porównaniu do 38,1/17,6 mmHg w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg); 33,2/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz 39,9/17,8 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg). W podgrupie 588 pacjentów, w której pacjenci w wieku powyżej 65 lat stanowili niewielki odsetek, a pacjenci w wieku powyżej 75 lat stanowili bardzo mały odsetek, zastosowanie aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/10/25 mg) powodowało obniżenie średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 39,7/21,1 mmHg względem wartości wyjściowych w porównaniu z 31,3/18,74 mmHg dla aliskirenu i amlodypiny w skojarzeniu (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg dla aliskirenu/hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/25 mmHg) oraz 29,2/16,4 mmHg dla amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (10/25 mg) (podgrupa obejmuje pacjentów bez odchyień od normy, które określono jako różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 10 mmHg w punkcie wyjściowym i b w punkcie końcowym). Działanie produktu leczniczego Rasitrio obserwowano już po upływie jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia, obserwowane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem było niezależne od wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała pacjenta oraz zaburzeń związanych z nadwagą (zespół metaboliczny i cukrzyca).

Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio było związane z istotnym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza (PRA) (-34%) względem stanu wyjściowego, podczas, gdy produkt złożony zawierający połączenie amlodypiny i hydrochlorotiazydu powodował zwiększenie PRA (+170%). Konsekwencje kliniczne różnic we wpływie badanych produktów na PRA nie są obecnie znane.

W otwartym badaniu nad bezpieczeństwem stosowania, trwającym od 28 do 54 tygodni, oceniano skuteczność jako drugorzędowy punkt końcowy, a produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg zmniejszał średnie ciśnienia tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) o 37,3/21,8 mmHg podczas leczenia trwającego od 28 do 54 tygodni. Skuteczność produktu leczniczego Rasitrio utrzymywała się podczas leczenia trwającego ponad jeden rok, przy braku dowodów na utratę działania leku.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym 36 tygodni badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane za pomocą aliskirenu/HCTZ w dawce 300/25 mg (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 140 mmHg), dalsze, klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w punkcie końcowym w 36 tygodniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rasitrio w dawce 300/10/25 mg (od obniżenia średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 15,0/8,6 mmHg w tygodniu 22 do obniżenia o 30,8/14,1 mmHg w punkcie końcowym w tygodniu 36).

Rasitrio podawano ponad 1 155 pacjentom w zakończonych już badaniach klinicznych, w tym 182 pacjentom przez co najmniej jeden rok. Leczenie produktem leczniczym Rasitrio było dobrze tolerowane w dawkach do 300 mg/10 mg/25 mg, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna jak w przypadku odpowiadających mu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne, z wyjątkiem objawowego niedociśnienia. Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych mających potencjalnie związek z niedociśnieniem, występujących w krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną wyniosła 4,9% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartością maksymalnie 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wspomniana częstość występowania wyniosła 10,2% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartościami maksymalnie 5,4% w grupach pacjentów stosujących produkty złożone zawierające dwie substancje czynne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią, wiekiem (z wyjątkiem objawowego niedociśnienia), wskaźnikiem masy ciała, rasą lub grupą etniczną pacjentów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku >75 lat lub u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego miało miejsce w przypadku 3,6% pacjentów leczonych produktem Rasitrio w porównaniu z 2,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/amlodypinę, 0,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/hydrochlorotiazyd i 2,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazylem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia – amlodypiną, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w wieku 65 lat lub starszych oraz w wieku 75 lat i starszych (30%), aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawracających zawałów serca, udarów i nagłej śmierci po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR < 60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,11 na korzyść placebo (przedział ufności 95%: 1,00; 1,23, dwustronny $p=0,05$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (37,9% w porównaniu z 30,2%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,0% w porównaniu z 12,1%), hiperkaliemii (38,9% w porównaniu z 28,8%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,7% w porównaniu z 16,2%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,6%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.4).

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasitrio hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasitrio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

Po doustnym podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie zawierających aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyn, maksymalne stężenia uzyskiwano w ciągu 1-2 godzin dla aliskirenu, w ciągu 8 godzin dla amlodypiny i w ciągu 2-3 godzin dla hydrochlorotiazynu. Szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu po podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie są podobne jak po podaniu w postaciach jednoskładnikowych.

Wyniki badania nad wpływem pokarmu, z użyciem standardowego bogatotłuszczowego posiłku jednocześnie z tabletką złożoną o ustalonym składzie 300/10/25 mg. wykazały, że pokarm zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu z tabletki złożonej o ustalonym składzie w podobnym stopniu jak aliskirenu w monoterapii. Pokarm nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny lub hydrochlorotiazynu zawartych w tabletkach złożonych o ustalonym składzie.

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 70% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 6-17 lat), którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Dostępne dane nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 5 mg i 10 mg.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ($t_{\max}$ ok. 2 h).

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki. W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych na temat wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Rasitrio pacjentom w podeszłym wieku. W przypadku monoterapii, AUC aliskirenu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest o 50% większe niż u osób młodych. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania, co skutkuje zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego zaleca się zachować szczególną ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz wyjątkową ostrożność u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami. Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio. Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących toksykologii samego produktu leczniczego Rasitrio, ponieważ badania takie zostały przeprowadzone dla poszczególnych składników.

Profil toksyczności połączenia aliskirenu z hydrochlorotiazydem i aliskirenu z amlodypiną został dobrze scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych. Oba leki złożone były na ogół dobrze tolerowane przez szczury. Wyniki badań toksyczności po podaniu doustnym, trwających 2 i 13 tygodni były zgodne z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych składników.

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała,). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazidu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazidu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazidu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
2 lata

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
2 lata

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:
18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek
Opakowanie podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56x1 tabletkę
Opakowanie zbiorcze podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/025-036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoczerwona, owalna, wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „UIU” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasitrio jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia skojarzonego aliskirenem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę.

Pacjenci otrzymujący aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach podawanych jednocześnie o tej samej porze dnia mogą przejść na leczenie produktem złożonym Rasitrio zawierającym substancje w tych samych dawkach.

Produkt złożony należy stosować wyłącznie po uzyskaniu stabilnego działania pojedynczych składników podawanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach, uzyskanego w wyniku stopniowego zwiększania dawki. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych stosujących produkt Rasitrio. Z tego względu, podczas stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, należy zachować szczególną ostrożność.

Zalecana dawka początkowa aliskirenu w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Dane dotyczące stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych należy ograniczyć do pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego krwi stosując aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w osobnych tabletkach podawanych równocześnie, bez towarzyszących temu obaw dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności występowania niedociśnienia. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby. Nie ustalono zaleceń w zakresie dostosowania dawki amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne dihydropirydyny lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz z innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawałe mięśnia sercowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu przeciwnadciśnieniowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hipotekalię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli równoczesne stosowanie jest bezwzględnie konieczne, należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie elektrolitów.

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

Należy zachować szczególną ostrożność podając Rasitrio pacjentom w wieku 65 lat i starszym. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd. Pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem po zastosowaniu produktu Rasitrio (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są bardzo ograniczone. Zaleca się zachować wyjątkową ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu. Rasitrio lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasitrio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

Hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Brak dowodów na to, by produkt leczniczy Rasitrio zmniejszał lub zapobiegał występowaniu hiponatremii wywołanej przez leki moczopędne. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkty 4.2. i 4.3). Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ RAA, należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów, którzy w niedawnej przeszłości przeszli operację przeszczepienia nerki, dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, czy też z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, czy też ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasitrio i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasitrio wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, był związany z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazidu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z nadciśnieniem nie wskazywała na żadne klinicznie istotne zmiany w wielkości pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym i C_{max} aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu w porównaniu z odpowiadającymi im schematami leczenia preparatami zawierającymi dwie substancje.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarrytmiczne) zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- Silne inhibitory P-glikoproteiny (P-gp)

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyują aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- Interakcje z P-gp

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, będąca induktorem P-gp, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanego doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydy 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2).

Brak interakcji

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow$ 28%), amlodypiną ($\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ($\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem grejpfrutowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

- *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

- *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Niezalecane

- *Lit*

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

- *Amantadyna*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

- *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi.

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

- *Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazidu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazidu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie minimalizować interakcję.

- *Witamina D i sole wapnia*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

- *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

- *Leki cytotoksyczne*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

- *Digoksylna i inne glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

- *Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.

- *Jodowe środki kontrastujące*

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorotiazyl może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający Rasitrio powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasitrio nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron, aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Produktu leczniczego Rasitrio nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, senność, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasitrio i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasitrio (aliskiren, amlodypina i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasitrio.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane dla aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe

Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania obrzęków obwodowych w grupie otrzymującej Rasitrio w krótkookresowym badaniu kontrolowanym dwiema substancjami czynnymi wyniosła 7,1% w porównaniu do 8,0% w grupie aliskirenu/amlodypiny, 4,1% w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu i 2,0% w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu podawanych w postaci produktów złożonych.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych potencjalnie związanych z niedociśnieniem w krótkookresowym badaniu kontrolowanym substancją czynną wyniosła 4,9% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu z 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość ta wyniosła 10,2% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu do maksymalnie 5,4% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna skóry, zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

**W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu RAA (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne: W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież: Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsennność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	
Często	Kołatanie serca
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Obrzęk w okolicy kostek
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasitrio. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia
Często	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy, ból głowy, parestezie
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów
Rzadko Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasitrio jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem połączenia aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstniczych lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, umieszczenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny; kod ATC: C09XA54

Rasitrio stanowi połączenie trzech substancji o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia i hydrochlorotiazydu z grupy tiazydowych leków moczopędnych. Po połączeniu tych substancji uzyskany efekt zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozszerzenia naczyń za pośrednictwem kanału wapniowego i wydalania chlorku sodu skutkuje istotniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż po podaniu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu leczniczego Rasitrio raz na dobę spowodowało klinicznie istotne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres do podania kolejnej dawki. Istotniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu leczniczego Rasitrio niż po podaniu każdego z preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne obserwowano w każdej godzinie, w tym także we wczesnych godzinach porannych podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Działanie produktu leczniczego Rasitrio oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyło 1 181 pacjentów, z których 773 zakwalifikowano do grupy pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe 160-180 mmHg), a 408 do grupy pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe >180 mmHg) przed rozpoczęciem badania. Dużą grupę stanowili pacjenci otyli (49%), a ponad 14% całej populacji pacjentów miało cukrzycę. Podczas pierwszych 4 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali produkt złożony zawierający 3 substancje czynne aliskiren/amlodypinę/hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 150/5/12,5 mg (n=308) lub produkty złożone zawierające dwie substancje czynne: aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (n=295), aliskiren/amlodypinę 150/5 mg (n=282) oraz amlodypinę/HCTZ 5/12,5 mg (n=295). Po upływie 4 tygodni pacjentom obowiązkowo zwiększano dawki leków, które stosowano metodą ślepej próby przez kolejne 4 tygodnie leczenia, do dawek aliskiren/amlodypina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodypina 300/10 mg i amlodypina/HCTZ 10/25 mg.

W tym badaniu produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg powodował statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) względem wartości wyjściowych o 37,9/20,6 mmHg w porównaniu do zmniejszenia ciśnienia o 31,4/18,0 mmHg odnotowanego w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg), o 28,0/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz o 30,8/17,0 mmHg w grupie amlodypiny /hydrochlorotiazydu (10/25 mg) u pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg), obniżenie ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych w grupie produktu leczniczego Rasitrio i produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne wyniosło odpowiednio 49,5/22,5 mmHg w porównaniu do 38,1/17,6 mmHg w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg); 33,2/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz 39,9/17,8 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg). W podgrupie 588 pacjentów, w której pacjenci w wieku powyżej 65 lat stanowili niewielki odsetek, a pacjenci w wieku powyżej 75 lat stanowili bardzo mały odsetek, zastosowanie aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/10/25 mg) powodowało obniżenie średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 39,7/21,1 mmHg względem wartości wyjściowych w porównaniu z 31,3/18,74 mmHg dla aliskirenu i amlodypiny w skojarzeniu (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg dla aliskirenu/hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/25 mmHg) oraz 29,2/16,4 mmHg dla amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (10/25 mg) (podgrupa obejmuje pacjentów bez odchyień od normy, które określono jako różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 10 mmHg w punkcie wyjściowym i w punkcie końcowym). Działanie produktu leczniczego Rasitrio obserwowano już po upływie jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia, obserwowane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem było niezależne od wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała pacjenta oraz zaburzeń związanych z nadwagą (zespół metaboliczny i cukrzyca).

Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio było związane z istotnym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza (PRA) (-34%) względem stanu wyjściowego, podczas, gdy produkt złożony zawierający połączenie amlodypiny i hydrochlorotiazydu powodował zwiększenie PRA (+170%). Konsekwencje kliniczne różnic we wpływie badanych produktów na PRA nie są obecnie znane.

W otwartym badaniu nad bezpieczeństwem stosowania, trwającym od 28 do 54 tygodni, oceniano skuteczność jako drugorzędowy punkt końcowy, a produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg zmniejszał średnie ciśnienia tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) o 37,3/21,8 mmHg podczas leczenia trwającego od 28 do 54 tygodni. Skuteczność produktu leczniczego Rasitrio utrzymywała się podczas leczenia trwającego ponad jeden rok, przy braku dowodów na utratę działania leku.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym 36 tygodni badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane za pomocą aliskirenu/HCTZ w dawce 300/25 mg (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 140 mmHg), dalsze, klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w punkcie końcowym w 36 tygodniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rasitrio w dawce 300/10/25 mg (od obniżenia średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 15,0/8,6 mmHg w tygodniu 22 do obniżenia o 30,8/14,1 mmHg w punkcie końcowym w tygodniu 36).

Rasitrio podawano ponad 1 155 pacjentom w zakończonych już badaniach klinicznych, w tym 182 pacjentom przez co najmniej jeden rok. Leczenie produktem leczniczym Rasitrio było dobrze tolerowane w dawkach do 300 mg/10 mg/25 mg, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna jak w przypadku odpowiadających mu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne, z wyjątkiem objawowego niedociśnienia. Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych mających potencjalnie związek z niedociśnieniem, występujących w krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną wyniosła 4,9% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartością maksymalnie 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wspomniana częstość występowania wyniosła 10,2% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartościami maksymalnie 5,4% w grupach pacjentów stosujących produkty złożone zawierające dwie substancje czynne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią, wiekiem (z wyjątkiem objawowego niedociśnienia), wskaźnikiem masy ciała, rasą lub grupą etniczną pacjentów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku >75 lat lub u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego miało miejsce w przypadku 3,6% pacjentów leczonych produktem Rasitrio w porównaniu z 2,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/amlodypinę, 0,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/hydrochlorotiazyd i 2,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazylem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia – amlodypiną, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w wieku 65 lat lub starszych oraz w wieku 75 lat i starszych (30%), aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawracających zawałów serca, udarów i nagłej śmierci po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR < 60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,11 na korzyść placebo (przedział ufności 95%: 1,00; 1,23, dwustronny $p=0,05$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (37,9% w porównaniu z 30,2%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,0% w porównaniu z 12,1%), hiperkaliemii (38,9% w porównaniu z 28,8%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,7% w porównaniu z 16,2%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,6%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.4).

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasitrio hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasitrio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

Po doustnym podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie zawierających aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, maksymalne stężenia uzyskiwano w ciągu 1-2 godzin dla aliskirenu, w ciągu 8 godzin dla amlodypiny i w ciągu 2-3 godzin dla hydrochlorotiazydu. Szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu po podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie są podobne jak po podaniu w postaciach jednoskładnikowych.

Wyniki badania nad wpływem pokarmu, z użyciem standardowego bogatotłuszczowego posiłku jednocześnie z tabletką złożoną o ustalonym składzie 300/10/25 mg. wykazały, że pokarm zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu z tabletki złożonej o ustalonym składzie w podobnym stopniu jak aliskirenu w monoterapii. Pokarm nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny lub hydrochlorotiazydu zawartych w tabletkach złożonych o ustalonym składzie.

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 70% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 6-17 lat), którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Dostępne dane nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 5 mg i 10 mg.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ($t_{\max}$ ok. 2 h).

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki. W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych na temat wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Rasitrio pacjentom w podeszłym wieku. W przypadku monoterapii, AUC aliskirenu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest o 50% większe niż u osób młodych. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania, co skutkuje zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego zaleca się zachować szczególną ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz wyjątkową ostrożność u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami. Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio. Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących toksykologii samego produktu leczniczego Rasitrio, ponieważ badania takie zostały przeprowadzone dla poszczególnych składników.

Profil toksyczności połączenia aliskirenu z hydrochlorotiazydem i aliskirenu z amlodypiną został dobrze scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych. Oba leki złożone były na ogół dobrze tolerowane przez szczury. Wyniki badań toksyczności po podaniu doustnym, trwających 2 i 13 tygodni były zgodne z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych składników.

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała,). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazidu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazidu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazidu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

2 lata

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

Opakowanie podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56x1 tabletkę

Opakowanie zbiorcze podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/037-048

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Brązowa, owalna, wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „VIV” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasitrio jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia skojarzonego aliskirenem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę.

Pacjenci otrzymujący aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w oddzielnych tabletkach podawanych jednocześnie o tej samej porze dnia mogą przejść na leczenie produktem złożonym Rasitrio zawierającym substancje w tych samych dawkach.

Produkt złożony należy stosować wyłącznie po uzyskaniu stabilnego działania pojedynczych składników podawanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach, uzyskanego w wyniku stopniowego zwiększania dawki. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych stosujących produkt Rasitrio. Z tego względu, podczas stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, należy zachować szczególną ostrożność.

Zalecana dawka początkowa aliskirenu w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Dane dotyczące stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych należy ograniczyć do pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego krwi stosując aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w osobnych tabletkach podawanych równocześnie, bez towarzyszących temu obaw dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności występowania niedociśnienia. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby. Nie ustalono zaleceń w zakresie dostosowania dawkowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne dihydropirydyny lub inne pochodne sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hiperkalcemia, objawowa hiperurykemia i oporna na leczenie hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), oraz z innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu przeciwnadciśnieniowym, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hipotekalię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli równoczesne stosowanie jest bezwzględnie konieczne, należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie elektrolitów.

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

Należy zachować szczególną ostrożność podając Rasitrio pacjentom w wieku 65 lat i starszym. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Rasitrio objawowe niedociśnienie występowało częściej niż u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi dwa składniki: aliskiren/amlodypinę, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypinę/hydrochlorotiazyd. Pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem po zastosowaniu produktu Rasitrio (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są bardzo ograniczone. Zaleca się zachować wyjątkową ostrożność, w tym częściej monitorować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu. Rasitrio lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Rasitrio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Rasitrio do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

Hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Brak dowodów na to, by produkt leczniczy Rasitrio zmniejszał lub zapobiegał występowaniu hiponatremii wywołanej przez leki moczopędne. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkty 4.2. i 4.3). Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ RAA, należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów, którzy w niedawnej przeszłości przeszli operację przeszczepienia nerki, dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, czy też z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Rasitrio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, czy też ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycję do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasitrio i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Rasitrio wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, był związany z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazylu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z nadciśnieniem nie wskazywała na żadne klinicznie istotne zmiany w wielkości pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym i C_{max} aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazylu w porównaniu z odpowiadającymi im schematami leczenia preparatami zawierającymi dwie substancje.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarrytmiczne) zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazydu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Rasitrio z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Silne inhibitory P-glikoproteiny (P-gp)*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok grejpfrutowy*

Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyują aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Rasitrio.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, będąca induktorem P-gp, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanego doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydy 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje z pokarmem

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2).

Brak interakcji

- Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje między lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem grejpfrutowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

- *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

- *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Niezalecane

- *Lit*

Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

- *Amantadyna*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

- *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpyschotycznymi.

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

- *Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie minimalizować interakcję.

- *Witamina D i sole wapnia*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

- *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

- *Leki cytotoksyczne*

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

- *Digoksylna i inne glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

- *Metylodopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.

- *Jodowe środki kontrastujące*

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina, adrenalina)*

Hydrochlorotiazyl może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający Rasitrio powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasitrio nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron, aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Produktu leczniczego Rasitrio nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Rasitrio w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania produktu Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, senność, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasitrio i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasitrio u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasitrio (aliskiren, amlodypina i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasitrio.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane dla aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe

Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania obręzków obwodowych w grupie otrzymującej Rasitrio w krótkookresowym badaniu kontrolowanym dwiema substancjami czynnymi wyniosła 7,1% w porównaniu do 8,0% w grupie aliskirenu/amlodypiny, 4,1% w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazynu i 2,0% w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazynu podawanych w postaci produktów złożonych.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych potencjalnie związanych z niedociśnieniem w krótkookresowym badaniu kontrolowanym substancją czynną wyniosła 4,9% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu z 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstość ta wyniosła 10,2% w grupie produktu Rasitrio w porównaniu do maksymalnie 5,4% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Mogą one wystąpić rzadko (rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Kołatanie serca, obrzęk obwodowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna skóry, zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, świąd, pokrzywka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

*Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby.

**W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek 'piorunującej niewydolności wątroby', dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu RAA (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB)).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i(lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne: W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub glikokortykoidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież: Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	
Często	Kołatanie serca
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Obrzęk w okolicy kostek
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Rasitrio. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia
Często	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy, ból głowy, parestezie
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów
Rzadko Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasitrio jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem połączenia aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstniczych lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasitrio, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, umieszczenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny; kod ATC: C09XA54

Rasitrio stanowi połączenie trzech substancji o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia i hydrochlorotiazydu z grupy tiazydowych leków moczopędnych. Po połączeniu tych substancji uzyskany efekt zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozszerzenia naczyń za pośrednictwem kanału wapniowego i wydalania chlorku sodu skutkuje istotniejszym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż po podaniu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu leczniczego Rasitrio raz na dobę spowodowało klinicznie istotne obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co utrzymywało się przez cały 24-godzinny okres do podania kolejnej dawki. Istotniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu leczniczego Rasitrio niż po podaniu każdego z preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne obserwowano w każdej godzinie, w tym także we wczesnych godzinach porannych podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Działanie produktu leczniczego Rasitrio oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyło 1 181 pacjentów, z których 773 zakwalifikowano do grupy pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe 160-180 mmHg), a 408 do grupy pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnie ciśnienie skurczowe >180 mmHg) przed rozpoczęciem badania. Dużą grupę stanowili pacjenci otyli (49%), a ponad 14% całej populacji pacjentów miało cukrzycę. Podczas pierwszych 4 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali produkt złożony zawierający 3 substancje czynne aliskiren/amlodypinę/hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 150/5/12,5 mg (n=308) lub produkty złożone zawierające dwie substancje czynne: aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (n=295), aliskiren/amlodypinę 150/5 mg (n=282) oraz amlodypinę/HCTZ 5/12,5 mg (n=295). Po upływie 4 tygodni pacjentom obowiązkowo zwiększano dawki leków, które stosowano metodą ślepej próby przez kolejne 4 tygodnie leczenia, do dawek aliskiren/amlodypina/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodypina 300/10 mg i amlodypina/HCTZ 10/25 mg.

W tym badaniu produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg powodował statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) względem wartości wyjściowych o 37,9/20,6 mmHg w porównaniu do zmniejszenia ciśnienia o 31,4/18,0 mmHg odnotowanego w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg), o 28,0/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz o 30,8/17,0 mmHg w grupie amlodypiny /hydrochlorotiazydu (10/25 mg) u pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg), obniżenie ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych w grupie produktu leczniczego Rasitrio i produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne wyniosło odpowiednio 49,5/22,5 mmHg w porównaniu do 38,1/17,6 mmHg w grupie aliskirenu/amlodypiny (300/10 mg); 33,2/14,3 mmHg w grupie aliskirenu/hydrochlorotiazydu (300/25 mg) oraz 39,9/17,8 mmHg w grupie amlodypiny/hydrochlorotiazydu (10/25 mg). W podgrupie 588 pacjentów, w której pacjenci w wieku powyżej 65 lat stanowili niewielki odsetek, a pacjenci w wieku powyżej 75 lat stanowili bardzo mały odsetek, zastosowanie aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/10/25 mg) powodowało obniżenie średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 39,7/21,1 mmHg względem wartości wyjściowych w porównaniu z 31,3/18,74 mmHg dla aliskirenu i amlodypiny w skojarzeniu (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg dla aliskirenu/hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (300/25 mmHg) oraz 29,2/16,4 mmHg dla amlodypiny i hydrochlorotiazydu w skojarzeniu (10/25 mg) (podgrupa obejmuje pacjentów bez odchyień od normy, które określono jako różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 10 mmHg w punkcie wyjściowym i w punkcie końcowym). Działanie produktu leczniczego Rasitrio obserwowano już po upływie jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia, obserwowane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem było niezależne od wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała pacjenta oraz zaburzeń związanych z nadwagą (zespół metaboliczny i cukrzyca).

Stosowanie produktu leczniczego Rasitrio było związane z istotnym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza (PRA) (-34%) względem stanu wyjściowego, podczas, gdy produkt złożony zawierający połączenie amlodypiny i hydrochlorotiazydu powodował zwiększenie PRA (+170%). Konsekwencje kliniczne różnic we wpływie badanych produktów na PRA nie są obecnie znane.

W otwartym badaniu nad bezpieczeństwem stosowania, trwającym od 28 do 54 tygodni, oceniano skuteczność jako drugorzędowy punkt końcowy, a produkt leczniczy Rasitrio podawany w dawce 300/10/25 mg zmniejszał średnie ciśnienia tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) o 37,3/21,8 mmHg podczas leczenia trwającego od 28 do 54 tygodni. Skuteczność produktu leczniczego Rasitrio utrzymywała się podczas leczenia trwającego ponad jeden rok, przy braku dowodów na utratę działania leku.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym 36 tygodni badaniu kontrolowanym substancją czynną, w którym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, których ciśnienie tętnicze nie było odpowiednio kontrolowane za pomocą aliskirenu/HCTZ w dawce 300/25 mg (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 140 mmHg), dalsze, klinicznie znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w punkcie końcowym w 36 tygodniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rasitrio w dawce 300/10/25 mg (od obniżenia średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 15,0/8,6 mmHg w tygodniu 22 do obniżenia o 30,8/14,1 mmHg w punkcie końcowym w tygodniu 36).

Rasitrio podawano ponad 1 155 pacjentom w zakończonych już badaniach klinicznych, w tym 182 pacjentom przez co najmniej jeden rok. Leczenie produktem leczniczym Rasitrio było dobrze tolerowane w dawkach do 300 mg/10 mg/25 mg, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna jak w przypadku odpowiadających mu produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne, z wyjątkiem objawowego niedociśnienia. Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych mających potencjalnie związek z niedociśnieniem, występujących w krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną wyniosła 4,9% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartością maksymalnie 3,7% w grupie produktów złożonych zawierających dwie substancje czynne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat wspomniana częstość występowania wyniosła 10,2% w grupie produktu leczniczego Rasitrio w porównaniu z wartościami maksymalnie 5,4% w grupach pacjentów stosujących produkty złożone zawierające dwie substancje czynne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią, wiekiem (z wyjątkiem objawowego niedociśnienia), wskaźnikiem masy ciała, rasą lub grupą etniczną pacjentów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i przemijające. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku >75 lat lub u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego miało miejsce w przypadku 3,6% pacjentów leczonych produktem Rasitrio w porównaniu z 2,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/amlodypinę, 0,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający aliskiren/hydrochlorotiazyd i 2,7% w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający amlodypinę/hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazylem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, antagonistą wapnia – amlodypiną, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w wieku 65 lat lub starszych oraz w wieku 75 lat i starszych (30%), aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($<1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwioną dysfunkcją lewej komory, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawracających zawałów serca, udarów i nagłej śmierci po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,11 na korzyść placebo (przedział ufności 95%: 1,00; 1,23, dwustronny $p=0,05$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (37,9% w porównaniu z 30,2%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,0% w porównaniu z 12,1%), hiperkaliemii (38,9% w porównaniu z 28,8%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,7% w porównaniu z 16,2%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,6%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.4).

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasitrio hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasitrio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

Po doustnym podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie zawierających aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, maksymalne stężenia uzyskiwano w ciągu 1-2 godzin dla aliskirenu, w ciągu 8 godzin dla amlodypiny i w ciągu 2-3 godzin dla hydrochlorotiazydu. Szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu po podaniu tabletek złożonych o ustalonym składzie są podobne jak po podaniu w postaciach jednoskładnikowych.

Wyniki badania nad wpływem pokarmu, z użyciem standardowego bogatotłuszczowego posiłku jednocześnie z tabletką złożoną o ustalonym składzie 300/10/25 mg. wykazały, że pokarm zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania aliskirenu z tabletki złożonej o ustalonym składzie w podobnym stopniu jak aliskirenu w monoterapii. Pokarm nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny lub hydrochlorotiazydu zawartych w tabletkce złożonej o ustalonym składzie.

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 70% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 6-17 lat), którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Dostępne dane nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych 5 mg i 10 mg.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ($t_{\max}$ ok. 2 h).

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania produktu Rasitrio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki. W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych na temat wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Rasitrio pacjentom w podeszłym wieku. W przypadku monoterapii, AUC aliskirenu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) jest o 50% większe niż u osób młodych. Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania, co skutkuje zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego zaleca się zachować szczególną ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz wyjątkową ostrożność u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami. Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio. Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących toksykologii samego produktu leczniczego Rasitrio, ponieważ badania takie zostały przeprowadzone dla poszczególnych składników.

Profil toksyczności połączenia aliskirenu z hydrochlorotiazydem i aliskirenu z amlodypiną został dobrze scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych. Oba leki złożone były na ogół dobrze tolerowane przez szczury. Wyniki badań toksyczności po podaniu doustnym, trwających 2 i 13 tygodni były zgodne z wynikami uzyskanymi dla poszczególnych składników.

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała,). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Hydrochlorotiazyd

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazidu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazidu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazidu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
2 lata

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
2 lata

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:
18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z kalendarzem, z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek
Opakowanie podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56x1 tabletkę
Opakowanie zbiorcze podzielone na dawki pojedyncze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry z kalendarzem, z PA/Alu/PVC – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/049-060

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny przedstawi raport końcowy z badania ALTITUDE, włącznie z analizą 1-roczej fazy przedłużenia badania oceniającej bezpieczeństwo, która uwzględni wyniki aktywnego leczenia istotne dla dwóch różnych dat granicznych.	31 października 2013

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/001	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/005	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/012

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/008

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/012	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 150 mg/5 mg, 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/013	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/017	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/024	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/024	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/5 mg, 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/025	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/029	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHEWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/036

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/032

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/036	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/037	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/041	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/048	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/048	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/049	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/053	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/060	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/060	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/10 mg 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz).
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest zbyt małe pomimo leczenia.
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest zbyt duże.
- u pacjentów z dną moczaniową (kryształy kwasu moczowego w stawach).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawałe serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasitrio należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy (patrz punkt „Osoby w podeszłym wieku” (wiek 65 lat i powyżej) znajdujący się poniżej).
- jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalenie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce.
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Rasitrio. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwa nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma 65 lat lub powyżej, ponieważ może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4 dotyczący działań niepożądanych). Lekarz dokładnie rozważy, czy lek Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta. Jeśli pacjent ma 75 lat lub powyżej, lekarz może zalecić częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u danego pacjenta.

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Inne leki i Rasitrio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu w celu zapobiegnięcia odrzuceniu organu lub w leczeniu innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowych stanów zapalnych skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w celu wyrównania rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna.
- leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takie jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G.
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa.
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina.
- leki, które mogą wywołać „*torsades de pointes*” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji).
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol.
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca).
- witamina D i sole wapnia.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny).

- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd
- steroidy.
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przelyku (np. karbenoksolon).
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych).
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy).
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymienne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi).
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów).
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych).

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Rasitrio z jedzeniem i piciem

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasitrio). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasitrio nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasitrio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletka na dobę.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W badaniach klinicznych niskie ciśnienie tętnicze krwi występowało częściej u pacjentów przyjmujących lek Rasitrio niż u pacjentów stosujących jedynie kombinacje dwóch składników aliskiren/amlodypina, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypina/hydrochlorotiazyd (patrz punkt 2).

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*). **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby).

Możliwe działania niepożądane

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy.

Niezbyt często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- kołatanie serca
- kaszel
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień).

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych

- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi
- małe stężenie sodu we krwi
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu
- zmniejszony apetyt
- nudności i wymioty
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą)
- duże stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
- stan przygnębienia (depresja)
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia lub drętwienia
- zaburzenia widzenia
- nieregularna czynność serca
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcie
- biegunka
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych)
- bladość skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości)
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny)
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki)
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń)
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- osłabienie
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna)
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta)
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia)
- gorączka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasitrio.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rasitrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane to fioletowo-białe, owalne tabletki z oznakowaniem „YIY” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 Farmos - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz).
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest zbyt małe pomimo leczenia.
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest zbyt duże.
- u pacjentów z dną moczaniową (kryształy kwasu moczowego w stawach).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasitrio należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy (patrz punkt „Osoby w podeszłym wieku” (wiek 65 lat i powyżej) znajdujący się poniżej).
- jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalenie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce.
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Rasitrio. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma 65 lat lub powyżej, ponieważ może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4 dotyczący działań niepożądanych). Lekarz dokładnie rozważy, czy lek Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta. Jeśli pacjent ma 75 lat lub powyżej, lekarz może zalecić częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u danego pacjenta.

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Inne leki i Rasitrio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Rastrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu w celu zapobiegnięcia odrzuceniu organu lub w leczeniu innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowych stanów zapalnych skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w celu wyrównania rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna.
- leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takie jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G.
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa.
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina.
- leki, które mogą wywołać „torsades de pointes” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- Furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji).
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol.
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca).
- witamina D i sole wapnia.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny).

- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd
- steroidy.
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przelyku (np. karbenoksolon).
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych).
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy).
- leki przeciwoholinergiczne (stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymienne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi).
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów).
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych).

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Rasitrio z jedzeniem i piciem

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasitrio). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasitrio nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasitrio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletka na dobę.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W badaniach klinicznych niskie ciśnienie tętnicze krwi występowało częściej u pacjentów przyjmujących lek Rasitrio niż u pacjentów stosujących jedynie kombinacje dwóch składników aliskiren/amlodypina, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypina/hydrochlorotiazyd (patrz punkt 2).

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*). **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby).

Możliwe działania niepożądane

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy.

Niezbyst często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- kołatanie serca
- kaszel
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień).

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych

- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi
- małe stężenie sodu we krwi
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu
- zmniejszony apetyt
- nudności i wymioty
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą)
- duże stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
- stan przygnębienia (depresja)
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia lub drętwienia
- zaburzenia widzenia
- nieregularna czynność serca
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcie
- biegunka
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych)
- bladość skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości)
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny)
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki)
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń)
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- osłabienie
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna)
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta)
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia)
- gorączka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasitrio.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rasitrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane to jasnoróżowe, owalne tabletki z oznakowaniem „LIL” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 Farmos - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz).
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest zbyt małe pomimo leczenia.
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest zbyt duże.
- u pacjentów z dną moczanową (kryształy kwasu moczowego w stawach).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasitrio należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy (patrz punkt „Osoby w podeszłym wieku” (wiek 65 lat i powyżej) znajdujący się poniżej).
- jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalenie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce.
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Rasitrio. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma 65 lat lub powyżej, ponieważ może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4 dotyczący działań niepożądanych). Lekarz dokładnie rozważy, czy lek Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta. Jeśli pacjent ma 75 lat lub powyżej, lekarz może zalecić częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u danego pacjenta.

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Inne leki i Rasitrio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu w celu zapobiegnięcia odrzuceniu organu lub w leczeniu innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowych stanów zapalnych skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w celu wyrównania rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna.
- leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takie jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G.
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa.
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina.
- leki, które mogą wywołać „*torsades de pointes*” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji).
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol.
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca).
- witamina D i sole wapnia.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny).

- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd
- steroidy.
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przelyku (np. karbenoksolon).
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych).
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy).
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymienne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi).
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów).
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych).

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Rasitrio z jedzeniem i piciem

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasitrio). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasitrio nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasitrio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletka na dobę.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W badaniach klinicznych niskie ciśnienie tętnicze krwi występowało częściej u pacjentów przyjmujących lek Rasitrio niż u pacjentów stosujących jedynie kombinacje dwóch składników aliskiren/amlodypina, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypina/hydrochlorotiazyd (patrz punkt 2).

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*). **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby).

Możliwe działania niepożądane

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy.

Niezbyt często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- kołatanie serca
- kaszel
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień).

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych

- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi
- małe stężenie sodu we krwi
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu
- zmniejszony apetyt
- nudności i wymioty
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą)
- duże stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
- stan przygnębienia (depresja)
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia lub drętwienia
- zaburzenia widzenia
- nieregularna czynność serca
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcie
- biegunka
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych)
- bladość skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości)
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny)
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki)
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń)
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- osłabienie
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna)
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta)
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia)
- gorączka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasitrio.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rasitrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni podzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane to owalne tabletki w bladym odcieniu koloru pomarańczowo-brązowego, z oznakowaniem „OIO” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletkę w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 331
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 Farmos - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanej przyczynie.
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz).
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest zbyt małe pomimo leczenia.
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest zbyt duże.
- u pacjentów z dną moczaniową (kryształy kwasu moczowego w stawach).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasitrio należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy (patrz punkt „Osoby w podeszłym wieku” (wiek 65 lat i powyżej) znajdujący się poniżej).
- jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalenie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce.
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Rasitrio. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma 65 lat lub powyżej, ponieważ może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4 dotyczący działań niepożądanych). Lekarz dokładnie rozważy, czy lek Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta. Jeśli pacjent ma 75 lat lub powyżej, lekarz może zalecić częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u danego pacjenta.

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Inne leki i Rasitrio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu w celu zapobiegnięcia odrzuceniu organu lub w leczeniu innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowych stanów zapalnych skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w celu wyrównania rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna.
- leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takie jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G.
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa.
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina.
- leki, które mogą wywołać „torsades de pointes” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji).
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol.
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca).
- witamina D i sole wapnia.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny).

- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd
- steroidy.
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przelyku (np. karbenoksolon).
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych).
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy).
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymienne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi).
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów).
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych).

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Rasitrio z jedzeniem i piciem

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasitrio). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasitrio nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasitrio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletka na dobę.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W badaniach klinicznych niskie ciśnienie tętnicze krwi występowało częściej u pacjentów przyjmujących lek Rasitrio niż u pacjentów stosujących jedynie kombinacje dwóch składników aliskiren/amlodypina, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypina/hydrochlorotiazyd (patrz punkt 2).

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*). **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby).

Możliwe działania niepożądane

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy.

Niezbyt często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- kołatanie serca
- kaszel
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień).

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych

- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi
- małe stężenie sodu we krwi
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu
- zmniejszony apetyt
- nudności i wymioty
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą)
- duże stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
- stan przygnębienia (depresja)
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia lub drętwienia
- zaburzenia widzenia
- nieregularna czynność serca
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcie
- biegunka
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych)
- bladość skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości)
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny)
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki)
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń)
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- osłabienie
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna)
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta)
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia)
- gorączka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasitrio.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rasitrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane to jasnoczerwone, owalne tabletki z oznakowaniem „UIU” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 Farmos - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz).
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest zbyt małe pomimo leczenia.
- jeśli u pacjenta stężenie sodu we krwi jest zbyt małe.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest zbyt duże.
- u pacjentów z dną moczanową (kryształy kwasu moczowego w stawach).
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawałe serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasitrio należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.

- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy (patrz punkt „Osoby w podeszłym wieku” (wiek 65 lat i powyżej) znajdujący się poniżej).
- jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalanie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce.
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Rasitrio. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki).
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu).

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma 65 lat lub powyżej, ponieważ może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4 dotyczący działań niepożądanych). Lekarz dokładnie rozważy, czy lek Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta. Jeśli pacjent ma 75 lat lub powyżej, lekarz może zalecić częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u danego pacjenta.

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Inne leki i Rasitrio

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu w celu zapobiegnięcia odrzuceniu organu lub w leczeniu innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów lub atopowych stanów zapalnych skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w celu wyrównania rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna.
- leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takie jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G.
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metylodopa.
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina.
- leki, które mogą wywołać „torsades de pointes” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji).
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol.
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca).
- witamina D i sole wapnia.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny).

- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd
- steroidy.
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przelyku (np. karbenoksolon).
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych).
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy).
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymienne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi).
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów).
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych).

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Rasitrio z jedzeniem i piciem

Lek ten należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasitrio). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasitrio nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasitrio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletka na dobę.

Sposób podawania

Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować tego leku razem z sokiem grejpfrutowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej są bardziej podatni na wystąpienie działań niepożądanych związanych z niskim ciśnieniem tętniczym krwi. W badaniach klinicznych niskie ciśnienie tętnicze krwi występowało częściej u pacjentów przyjmujących lek Rasitrio niż u pacjentów stosujących jedynie kombinacje dwóch składników aliskiren/amlodypina, aliskiren/hydrochlorotiazyd lub amlodypina/hydrochlorotiazyd (patrz punkt 2).

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie (częstość nieznana):

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*). **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- Ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy.
- Nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby).

Możliwe działania niepożądane

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy.

Niezbyt często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- kołatanie serca
- kaszel
- swędząca wysypka (pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Rzadko (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*)

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień).

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych

- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- małe stężenie potasu we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi
- małe stężenie sodu we krwi
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu
- zmniejszony apetyt
- nudności i wymioty
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą)
- duże stężenie wapnia we krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
- stan przygnębienia (depresja)
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia lub drętwienia
- zaburzenia widzenia
- nieregularna czynność serca
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcie
- biegunka
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych)
- bladość skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości)
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny)
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki)
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń)
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- osłabienie
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna)
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta)
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia)
- gorączka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasitrio.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rasitrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane to brązowe, owalne tabletki z oznakowaniem „VIV” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletkę w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 Farmos - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>