

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat), amlodipină 5 mg (sub formă de besilat) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, convex, ovaloid, de culoare alb-violet, cu margini teșite, marcat cu „YIY” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasitrio este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent la aceleași valori ale dozelor ca și cele conținute în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Pacienții cărora li se administrează aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate, administrate concomitent, la aceeași oră din zi, pot trece la utilizarea unui comprimat Rasitrio care conține combinația fixă cu aceleași valori ale dozelor.

Combinația fixă de doze trebuie utilizată numai după ce s-a obținut un efect stabil ca urmare a administrării concomitente a componentelor în monoterapie, după stabilirea treptată a dozelor. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste

Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, care au fost tratați cu Rasitrio. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Doza inițială recomandată de aliskiren la această grupă de pacienți este de 150 mg. La majoritatea pacienților vârstnici, nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale ca urmare a măririi dozei la 300 mg.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă trebuie limitată la pacienții la care controlul tensiunii arteriale a fost stabilit pentru asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, fără probleme aferente de siguranță, mai ales hipotensiune arterială. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Rasitrio este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Rasitrio în asociere cu blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea Rasitrio la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau la pacienții cu boală hepatică progresivă. Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasitrio trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Rasitrio (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la alte substanțe derivate din dihidropiridină sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).
- Hiponatremie, hipercalcemie, hiperuricemie simptomatică și hipokaliemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (P-gp) precum și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție în calea de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă la pacienții, dar sunt mai probabile la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în cauza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată. Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială, funcția renală și valorile electroliților.

Utilizarea de aliskiren în asocieră cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Trebuie avută grijă la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă sunt mai susceptibili la reacții adverse aferente hipotensiunii arteriale ca urmare a tratamentului cu Rasitrio (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru Rasitrio la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiune arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Rasitrio în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasitrio sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Rasitrio trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Rasitrio, până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Poate apărea hipokalemia la administrarea diureticelor tiazidice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, diureză accentuată, aport oral inadecvat de electroliți precum și la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Utilizarea concomitentă de aliskiren în asocieri cu IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Rasitrio, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere intermitentă și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatiche de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism latent. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor funcției glandelor paratiroide.

Nu există dovezi că Rasitrio ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și, de obicei, nu necesită tratament.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Rasitrio la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Nu sunt disponibile date la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinină serică $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasitrio este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau anurie (vezi pct. 4.2. și 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), este necesară prudență la administrarea Rasitrio în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum sunt hipovolemie (determinată, de exemplu, de pierderea de sânge, diaree severă sau prelungită, vărsături prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (RFG $< 60 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Nu există experiență privind administrarea Rasitrio la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal, prin urmare, la acești pacienți trebuie luate măsuri de precauție.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienți hipertensivi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasitrio la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu boală hepatică progresivă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze.

Stenoză a valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită la utilizarea amlodipinei la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatică ale colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale în timpul tratamentului cu Rasitrio. Administrarea concomitentă de Rasitrio cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatică de acid uric, din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatică de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Stenoza a arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasitrio la pacienții cu stenoza unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoza de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasitrio trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalina. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Rasitrio, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a dus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate duce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasitrio

O analiză a farmacocineticii populației la pacienți cu hipertensiune arterială nu a evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la starea de echilibru (ASC) și $C_{\max}$ ale aliskiren, amlodipinei și hidroclorotiazidei, în comparație cu terapiile duble corespondente.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasemiei poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu, diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Rasitrio concomitent cu medicamente al căror efect este influențat de modificările kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic și AINS neselective: similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. De asemenea, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS pot determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasitrio cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- *Blocarea dublă a SRAA*

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Inhibitori potenți ai glicoproteinei P (P-gp)*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazolul (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren și inhibitori potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- *Suc de grapefruit*

Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului, mediata prin polipeptidul transportor al anionului organic, de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Rasitrio.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studiile clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskirenul este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2).

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice efectuate cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin (↓28%), amlodipină (↑29%) sau cimetidină (↑19%) a determinat modificări ale C_{max} sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.

- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.
- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Informații privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Nerecomandate

- *Litiu*

Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această administrarea acestei asocieri se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Precauție necesară la administrarea concomitentă

- *Alcool etilic, barbiturice sau narcotice*

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au și un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducere a activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

- *Amantadină*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

- *Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)*

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

- *Medicamente anticolinergice și alte medicamente care influențează motilitatea gastrică*

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent din cauza unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

- *Medicamente utilizate în tratamentul gutei*

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate mări incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

- *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

- *Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu*

Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

- *Beta-blocante și diazoxid*

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

- *Rășini schimbătoare de ioni*

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta reducere a absorbției poate duce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, modificarea schemei de administrare a dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte de sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

- *Vitamina D și săruri de calciu*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea diureticelor de tip tiazidic poate duce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

- *Miorelaxante antidepolarizante*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

- *Medicamente citotoxice*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

- *Digoxină și glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazide favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

- *Metildopa*

La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

- *Substanțe de contrast iodate*

În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

- *Amine vasopresoare (de exemplu, noradrenalina, adrenalina)*

Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasisrio trebuie să informeze femeile aflate la vârstă fertilă cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament antihipertensiv alternativ adecvat, înainte de apariția unei sarcini planificate, deoarece Rasisrio nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână gravide.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la gravide. Aliskirenul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aliskirenul nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului, în cazul administrării de doze de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Rasitrio nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasitrio este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În consecință, dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskirenul și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskirenul a fost eliminat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care determină o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Rasitrio în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Rasitrio este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitate

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasitrio.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren în doze de până la 250 mg/kg și zi și 4 mg/kg și zi de hidroclorotiazidă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasitrio, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, somnolență, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Profilul de siguranță al Rasitrio prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Rasitrio și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale, aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Informațiile privind siguranța administrării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observată la administrarea Rasitrio sunt hipotensiunea arterială și amețelile. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasitrio (aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Rasitrio.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse la aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sunt prezentate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Informații privind Rasitrio

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic

Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei dar a fost raportat, de asemenea, și la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Incidența edemului periferic în cazul administrării Rasitrio în cadrul unui studiu pe termen scurt, dublu, activ-controlat, a fost de 7,1% comparativ cu 8,0% pentru combinația dublă de aliskiren/amlodipină, cu 4,1% pentru combinația dublă de amlodipină/hidroclorotiazidă și cu 2,0% pentru combinația dublă de aliskiren/hidroclorotiazidă.

Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială în cadrul unui studiu pe termen scurt, activ-controlat, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 de ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 3,4% la administrarea de combinații duble.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior la componentele individuale pot apărea și la administrarea Rasitrio, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice.

Aliskiren

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacție anafilactică, reacții de hipersensibilitate
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Palpitații, edem periferic
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare	Angioedem, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare	Valoare redusă a hemoglobinei, valoare redusă a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu administrarea de placebo sau tratamentul cu comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflare a feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, incluzând blocante ale SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți la respirație sau deglutiție, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflare a feței, extremităților, pleoapelor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice: în studiile clinice controlate, modificările relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, aliskirenul nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu densitate lipoproteinică mare (HDL-C), asupra concentrațiilor plasmatice în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor și glucozei sau asupra concentrațiilor plasmatice ale acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: s-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți: Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocanți SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență, cefalee (mai ales la începutul tratamentului)
Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații
Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială
Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Disconfort abdominal, greață
Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, modificare a obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestatizei)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Edem la nivelul gleznelor
Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, spasm muscular, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Rasitrio. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, supresie a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Hipercalcemie
Frecvente	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravare a statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică
Tulburări psihice	
Rare	Depresie, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	
Rare	Amețeli, cefalee, parestezie
Tulburări oculare	
Rare	Afectare a acuității vizuale
Cu frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi îngust
Tulburări cardiace	
Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte rare	Tulburări respiratorii (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, grețuri, vărsături și vărsături
Rare	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Colestază intrahepatică, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivare a afecțiunii cutanate din cadrul lupusului eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Cu frecvență necunoscută	Astenie, febră
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride
Rare	Glicozurie

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai probabilă manifestare a supradozajului cu Rasitrio poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al combinației de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradozajul marcat poate duce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, incluzând șoc cu sfârșit letal.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratare, determinate de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate, asociate utilizării concomitente de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasitrio, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și evaluarea cu atenție a volemiei și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine plasmatică în proporție mare, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei; codul ATC C09XA54

Rasitrio combină trei substanțe active antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, amlodipina aparține clasei blocantelor canalelor de calciu și hidroclorotiazida aparține clasei diureticelor tiazidice. Când sunt combinate, efectele consolidate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, vasodilatația mediată de canalele de calciu și eliminarea clorurii de sodiu duc la o reducere a tensiunii arteriale într-o măsură mai mare decât cea obținută în cazul administrării combinațiilor duble.

Combinatia aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida

La pacienții hipertensivi, administrarea Rasitrio o dată pe zi a dus la reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice, care s-au menținut pe întreaga durată a intervalului de administrare a dozelor de 24 de ore. Reducerea mai mare a tensiunii arteriale pentru Rasitrio comparativ cu oricare dintre combinațiile duble a fost observată la fiecare oră, incluzând primele ore ale dimineții, prin monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator, pe o perioadă de 24 de ore.

Rasitrio a fost studiat în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, activ-controlat, efectuat la 1181 de pacienți dintre care 773 au fost clasificați ca fiind moderat hipertensivi (msSBP 160-180 mmHg) și 408 clasificați ca sever hipertensivi (msSBP >180 mmHg) la data inițială. Un număr mare de pacienți au fost obezi (49%) și peste 14% din populația totală avea diabet zaharat. Pe durata primelor 4 săptămâni de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat combinația triplă de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) sau combinații duble de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipină 150/5 mg (N=282) și amlodipină/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). După 4 săptămâni, pacienților li s-au administrat doze mai mari, mărite forțat, timp de alte 4 săptămâni de tratament dublu-orb, până la aliskiren/amlodipină/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipină 300/10 mg și amlodipină/HCTZ 10/25 mg.

În cadrul acestui studiu, Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale, semnificative din punct de vedere statistic, (sistolice/diastolice) față de valoarea inițială de 37,9/20,6 mmHg comparativ cu 31,4/18,0 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 30,8/17,0 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă. La pacienții cu hipertensiune arterială severă (TAS >180 mmHg), reducerea tensiunii arteriale față de valoarea inițială pentru Rasitrio, respectiv combinațiile duble, a fost de 49,5/22,5 mmHg comparativ cu 38,1/17,6 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 39,9/17,8 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg). În cadrul unui subgrup de 588 pacienți, în cadrul căruia pacienții cu vârsta peste 65 ani au fost slab reprezentați și pacienții cu vârstă peste 75 ani au fost foarte slab reprezentați, combinația de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (300/10/25 mg) a dus la o reducere a tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice cu 39,7/21,1 mmHg față de valoarea inițială comparativ cu 31,3/18,74 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 29,2/16,4 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) (subgrupul cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥10 mmHg la valoarea inițială sau finală). Efectul Rasitrio a fost observat la numai o săptămână de la inițierea terapiei. Efectul de reducere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă a fost independent de vârstă, sex, rasă, indice al masei corporale și tulburări asociate cu obezitatea (sindrom metabolic și diabet zaharat).

Rasitrio a fost asociat cu o reducere semnificativă a activității plasmatice a reninei (APR) (-34%) față de valoarea inițială, în timp ce combinația dublă de amlodipină cu hidroclorotiazidă a crescut APR (+170%). În prezent, implicațiile clinice ale diferențelor de efect asupra APR nu sunt cunoscute.

În cadrul unui studiu de siguranță, deschis, cu durata de 28 până la 54 de săptămâni, eficacitatea a reprezentat criteriul de evaluare final secundar, iar Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a dus la reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) cu 37,3/21,8 mmHg în intervalul de 28 până la 54 săptămâni de tratament. Eficacitatea Rasitrio a fost menținută într-un interval de un an de tratament, fără nicio dovadă a pierderii efectului.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, activ-controlat, cu durata de 36 de săptămâni, efectuat la pacienți vârstnici a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥ 140 mmHg), s-a observat o reducere ulterioară semnificativă din punctul de vedere al TA la momentul de evaluare final din săptămâna 36 la pacienții cărora li s-a administrat Rasitrio la o doză de 300/10/25 mg (de la reduceri ale msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg în săptămâna 22 până la reduceri de 30,8/14,1 mmHg la momentul de evaluare final din săptămâna 36).

Rasitrio a fost administrat la peste 1155 de pacienți în cadrul studiilor clinice finalizate, incluzând 182 de pacienți la care a fost administrat timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasitrio a fost bine tolerat la doze de până la 300 mg/10 mg/25 mg, cu o incidență generală a reacțiilor adverse, similară combinațiilor duble corespondente, cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice. Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială, în cadrul unui studiu controlat, pe termen scurt, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 5,4% la administrarea combinațiilor duble.

Incidența reacțiilor adverse nu a indicat nicio asociere cu sexul, vârsta (cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice), indice al masei corporale, rasă sau etnie. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Sunt disponibile date foarte limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu vârsta de >75 ani sau la pacienții cu comorbidități cardiovasculare majore. Întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse clinice a avut loc la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rasitrio față de 2,4% la administrarea de aliskiren/amlodipină, 0,7% la administrarea de aliskiren/hidroclorotiazidă și 2,7% la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în cazul administrării orale.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskirenul a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de administrare a dozelor de 24 ore (cu menținerea beneficiului terapeutic în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, incluzând IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskirenul a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, efectuat la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni concomitent cu o terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg, în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, demonstrând faptul că aliskirenul este non-inferior ramiprilului la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică fiind statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea schemei terapeutice cu ramipril decât la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren decât la administrarea schemei terapeutice cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni efectuat la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă și foarte vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (30%), aliskirenul administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) atunci când a fost comparat cu administrarea de placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea dozei de 300 mg aliskiren comparativ cu doza de 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate, atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

La pacienții tratați în studii clinice controlate nu au existat manifestări de hipotensiune arterială ca urmare a administrării primei doze și niciun efect asupra pulsului. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (<1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale, într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durata de 36 de săptămâni, care a inclus 820 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă ischemică, nu au fost detectate modificări ale remodelării ventriculare, conform evaluării după volumul sistolic ventricular stâng final, la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo, acestea fiind adăugate la tratamentul de fond.

Incidențele combinate ale deceselor de cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată, au fost similare în grupul la care s-a administrat aliskiren și în grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren a existat o incidență semnificativ mai mare de hiperkalemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,11 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,00, 1,23, bilateral $p=0,05$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (37,9% comparativ cu 30,2%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,0% comparativ cu 12,1%), hiperkaliemie (38,9% comparativ cu 28,8%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,7% comparativ cu 16,2%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,6%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskirenului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Pentru aliskiren, nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasitrio inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirineice cât și cele non-dihidropirineice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice, pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal efectiv, fără modificarea ratei de filtrare glomerulară sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ atunci când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu influențează funcția nodului sinoatrial sau conducerea atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografeiei.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității ulterioare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul final principal de evaluare între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este, în principal, tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal, ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, influențând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: cresc în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reduc volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasitrio la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a unui comprimat cu combinație fixă de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse pentru aliskiren în maximum 1-2 ore, pentru amlodipină în maximum 8 ore și pentru hidroclorotiazidă în maximum 2-3 ore. Viteza și gradul absorbției aliskirenului, amlodipinei și hidroclorotiazidei după administrarea unui comprimat în doză fixă sunt similare celor aferente administrării în forme individuale de dozare.

Rezultatele provenite dintr-un studiu privind efectele alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi, cu administrarea de comprimate în combinație fixă de 300/10/25 mg, au evidențiat faptul că alimentele reduc viteza și gradul absorbției aliskirenului din compoziția comprimatelor cu combinație fixă, într-o măsură similară cu cea observată în cazul administrării aliskirenului în monoterapie. Alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei sau hidroclorotiazidei din compoziția comprimatului cu combinație fixă.

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de substanță nemetabolizată în materiile fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de aproximativ 2,3 ori a ASC și de 2,6 ori a C_{max} . La starea de echilibru, non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Datele disponibile nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Absorbție

În cazul administrării orale a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, în urină excretându-se 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatic la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor terapeutice de 5 mg și 10 mg.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă (T_{max} aproximativ 2 ore).

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatic (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei în cazul modificării dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină sub formă nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Linearitate

Creșterea ASC medii este liniară și proporțională cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Rasitrio este un tratament antihipertensiv eficace, cu o singură administrare pe zi, la pacienți adulți, indiferent de sex, vârstă, indice al masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($RFG < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și la starea de echilibru. Aceste modificări observate nu s-au corelat, însă, cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskirenul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). Administrarea concomitentă a aliskirenului cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Așa cum este de așteptat în cazul unei substanțe care este eliminată aproape în exclusivitate pe cale renală, funcția renală are un efect pronunțat asupra cineticii hidroclorotiazidei. În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date privind expunerea sistemică după administrarea Rasitrio la pacienții vârstnici. Când este administrat în monoterapie, ASC a aliskirenului la subiecții vârstnici (>65 ani) este cu 50% mai mare decât la subiecții tineri. Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și cei vârstnici. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, conducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Prin urmare, se recomandă precauție specială la administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 65 și peste această vârstă și precauție extremă la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1)

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși. Nu există date specifice privind efectul hidroclorotiazidei la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Rasitrio nu a fost investigată. A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicologia Rasitrio administrat în monoterapie deoarece aceste studii au fost efectuate pentru componentele individuale.

Profilurile de toxicitate privind combinațiile de aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină au fost bine caracterizate în studiile clinice. Ambele combinații au fost, în general, bine tolerate la șobolani. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea orală, cu durată de 2 și 13 săptămâni, au fost conforme cu cele privind toxicitatea componentelor individuale.

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din materiile fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât cele obținute în cazul administrării dozei de 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au determinat expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Hidroclorotiazidă

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Hidroclorotiazida nu are efecte adverse asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor de orice sex, aceste specii fiind expuse prin dietă la doze de până la 100, respectiv 4 mg/kg și zi, înainte de împerechere și pe durata gestației. Aceste doze de hidroclorotiazidă administrate la șoareci și șobolani reprezintă o doză de 19, respectiv 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². (Calculul presupune o doză orală de 25 mg/zi și un pacient de 60 kg.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:

Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate

Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 56x1 comprimat

Ambalaje colective doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând
98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:

Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate

Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat), amlodipină 5 mg (sub formă de besilat) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, convex, ovaloid, de culoare roz deschis, cu margini teșite, marcat cu „LIL” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasitrio este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent la aceleași valori ale dozelor ca și cele conținute în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Pacienții cărora li se administrează aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate, administrate concomitent, la aceeași oră din zi, pot trece la utilizarea unui comprimat Rasitrio care conține combinația fixă cu aceleași valori ale dozelor.

Combinația fixă de doze trebuie utilizată numai după ce s-a obținut un efect stabil ca urmare a administrării concomitente a componentelor în monoterapie, după stabilirea treptată a dozelor. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste

Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, care au fost tratați cu Rasitrio. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Doza inițială recomandată de aliskiren la această grupă de pacienți este de 150 mg. La majoritatea pacienților vârstnici, nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale ca urmare a măririi dozei la 300 mg.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă trebuie limitată la pacienții la care controlul tensiunii arteriale a fost stabilit pentru asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, fără probleme aferente de siguranță, mai ales hipotensiune arterială. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Rasitrio este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Rasitrio în asociere cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea Rasitrio la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau la pacienții cu boală hepatică progresivă. Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasitrio trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Rasitrio (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la alte substanțe derivate din dihidropiridină sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).
- Hiponatremie, hipercalcemie, hiperuricemie simptomatică și hipokaliemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (P-gp) precum și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție în calea de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă la pacienții, dar sunt mai probabile la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în cauza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată. Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială, funcția renală și valorile electroliților.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Trebuie avută grijă la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă sunt mai susceptibili la reacții adverse aferente hipotensiunii arteriale ca urmare a tratamentului cu Rasitrio (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru Rasitrio la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiune arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Rasitrio în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasitrio sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Rasitrio trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Rasitrio, până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Poate apărea hipokalemia la administrarea diureticelor tiazidice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, diureză accentuată, aport oral inadecvat de electroliți precum și la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Utilizarea concomitentă de aliskiren în asocieri cu IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Rasitrio, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere intermitentă și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism latent. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor funcției glandelor paratiroide.

Nu există dovezi că Rasitrio ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și, de obicei, nu necesită tratament.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Rasitrio la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Nu sunt disponibile date la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinină serică $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasitrio este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau anurie (vezi pct. 4.2. și 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), este necesară prudență la administrarea Rasitrio în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum sunt hipovolemie (determinată, de exemplu, de pierderea de sânge, diaree severă sau prelungită, vărsături prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (RFG $< 60 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Nu există experiență privind administrarea Rasitrio la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal, prin urmare, la acești pacienți trebuie luate măsuri de precauție.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienți hipertensivi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasitrio la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu boală hepatică progresivă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze.

Stenoză a valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită la utilizarea amlodipinei la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatică ale colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale în timpul tratamentului cu Rasitrio. Administrarea concomitentă de Rasitrio cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatică de acid uric, din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatică de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Stenoza a arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasitrio la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasitrio trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalina. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Rasitrio, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a dus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate duce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasitrio

O analiză a farmacocineticii populației la pacienți cu hipertensiune arterială nu a evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la starea de echilibru (ASC) și $C_{\max}$ ale aliskiren, amlodipinei și hidroclorotiazidei, în comparație cu terapiile duble corespondente.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasemiei poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu, diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Rasitrio concomitent cu medicamente al căror efect este influențat de modificările kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic și AINS neselective: similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. De asemenea, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS pot determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasitrio cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- *Blocarea dublă a SRAA*

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Inhibitori potenți ai glicoproteinei P (P-gp)*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazolul (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren și inhibitori potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- *Suc de grapefruit*

Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului, mediata prin polipeptidul transportor al anionului organic, de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Rasitrio.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studiile clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskirenul este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2).

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice efectuate cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin (↓28%), amlodipină (↑29%) sau cimetidină (↑19%) a determinat modificări ale C_{max} sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.

- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.

- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Informații privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Nerecomandate

- *Litiu*

Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această administrarea acestei asocieri se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Precauție necesară la administrarea concomitentă

- *Alcool etilic, barbiturice sau narcotice*

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au și un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducere a activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

- *Amantadină*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

- *Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)*

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

- *Medicamente anticolinergice și alte medicamente care influențează motilitatea gastrică*

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent din cauza unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

- *Medicamente utilizate în tratamentul gutei*

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate mări incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

- *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

- *Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu*

Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

- *Beta-blocante și diazoxid*

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

- *Rășini schimbătoare de ioni*

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta reducere a absorbției poate duce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, modificarea schemei de administrare a dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte de sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

- *Vitamina D și săruri de calciu*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea diureticelor de tip tiazidic poate duce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

- *Miorelaxante antidepolarizante*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

- *Medicamente citotoxice*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

- *Digoxină și glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazide favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

- *Metildopa*

La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

- *Substanțe de contrast iodate*

În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

- *Amine vasopresoare (de exemplu, noradrenalina, adrenalina)*

Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasitrio trebuie să informeze femeile aflate la vârstă fertilă cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament antihipertensiv alternativ adecvat, înainte de apariția unei sarcini planificate, deoarece Rasitrio nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână gravide.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la gravide. Aliskirenul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aliskirenul nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului, în cazul administrării de doze de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Rasitrio nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasitrio este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În consecință, dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskirenul și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskirenul a fost eliminat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care determină o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Rasitrio în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Rasitrio este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitate

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasitrio.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren în doze de până la 250 mg/kg și zi și 4 mg/kg și zi de hidroclorotiazidă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasitrio, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, somnolență, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Profilul de siguranță al Rasitrio prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Rasitrio și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale, aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Informațiile privind siguranța administrării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observată la administrarea Rasitrio sunt hipotensiunea arterială și amețelile. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasitrio (aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Rasitrio.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse la aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sunt prezentate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Informații privind Rasitrio

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic

Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei dar a fost raportat, de asemenea, și la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Incidența edemului periferic în cazul administrării Rasitrio în cadrul unui studiu pe termen scurt, dublu, activ-controlat, a fost de 7,1% comparativ cu 8,0% pentru combinația dublă de aliskiren/amlodipină, cu 4,1% pentru combinația dublă de amlodipină/hidroclorotiazidă și cu 2,0% pentru combinația dublă de aliskiren/hidroclorotiazidă.

Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială în cadrul unui studiu pe termen scurt, activ-controlat, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 de ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 3,4% la administrarea de combinații duble.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior la componentele individuale pot apărea și la administrarea Rasitrio, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice.

Aliskiren

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare	Reacție anafilactică, reacții de hipersensibilitate
------	---

Tulburări cardiace

Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Palpitații, edem periferic

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
---------------------	------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente	Tuse
---------------------	------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Diaree
-----------	--------

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
---------------------------	---

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare	Angioedem, eritem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente	Artralgie
-----------	-----------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
---------------------	--

Investigații diagnostice

Frecvente	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare	Valoare redusă a hemoglobinei, valoare redusă a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu administrarea de placebo sau tratamentul cu comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflare a feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, incluzând blocante ale SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți la respirație sau deglutiție, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflare a feței, extremităților, pleoapelor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice: în studiile clinice controlate, modificările relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, aliskirenul nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu densitate lipoproteinică mare (HDL-C), asupra concentrațiilor plasmatice în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor și glucozei sau asupra concentrațiilor plasmatice ale acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: s-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți: Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocați SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență, cefalee (mai ales la începutul tratamentului)
Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații
Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială
Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Disconfort abdominal, greață
Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, modificare a obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestatizei)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Edem la nivelul gleznelor
Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, spasm muscular, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Rasitrio. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, supresie a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hipercalcemie
Frecvente	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravare a statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare	Depresie, tulburări de somn
------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare	Amețeli, cefalee, parestezie
------	------------------------------

Tulburări oculare

Rare	Afectare a acuității vizuale
Cu frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare	Aritmii cardiace
------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
-----------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare	Tulburări respiratorii (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
-------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, grețuri, vărsături
Rare	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare	Colestază intrahepatică, icter
------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivare a afecțiunii cutanate din cadrul lupusului eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
--------------------------	------------------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
--------------------------	--

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Impotență
-----------	-----------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută	Astenie, febră
--------------------------	----------------

Investigații diagnostice

Foarte frecvente	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride
Rare	Glicozurie

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai probabilă manifestare a supradozajului cu Rasitrio poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al combinației de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradozajul marcat poate duce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, incluzând șoc cu sfârșit letal.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratare, determinate de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate, asociate utilizării concomitente de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasitrio, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și evaluarea cu atenție a volemiei și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine plasmatică în proporție mare, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei; codul ATC C09XA54

Rasitrio combină trei substanțe active antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, amlodipina aparține clasei blocantelor canalelor de calciu și hidroclorotiazida aparține clasei diureticelor tiazidice. Când sunt combinate, efectele consolidate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, vasodilatația mediată de canalele de calciu și eliminarea clorurii de sodiu duc la o reducere a tensiunii arteriale într-o măsură mai mare decât cea obținută în cazul administrării combinațiilor duble.

Combinatia aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida

La pacienții hipertensivi, administrarea Rasitrio o dată pe zi a dus la reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice, care s-au menținut pe întreaga durată a intervalului de administrare a dozelor de 24 de ore. Reducerea mai mare a tensiunii arteriale pentru Rasitrio comparativ cu oricare dintre combinațiile duble a fost observată la fiecare oră, incluzând primele ore ale dimineții, prin monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator, pe o perioadă de 24 de ore.

Rasitrio a fost studiat în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, activ-controlat, efectuat la 1181 de pacienți dintre care 773 au fost clasificați ca fiind moderat hipertensivi (msSBP 160-180 mmHg) și 408 clasificați ca sever hipertensivi (msSBP >180 mmHg) la data inițială. Un număr mare de pacienți au fost obezi (49%) și peste 14% din populația totală avea diabet zaharat. Pe durata primelor 4 săptămâni de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat combinația triplă de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) sau combinații duble de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipină 150/5 mg (N=282) și amlodipină/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). După 4 săptămâni, pacienților li s-au administrat doze mai mari, mărite forțat, timp de alte 4 săptămâni de tratament dublu-orb, până la aliskiren/amlodipină/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipină 300/10 mg și amlodipină/HCTZ 10/25 mg.

În cadrul acestui studiu, Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale, semnificative din punct de vedere statistic, (sistolice/diastolice) față de valoarea inițială de 37,9/20,6 mmHg comparativ cu 31,4/18,0 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 30,8/17,0 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă. La pacienții cu hipertensiune arterială severă (TAS >180 mmHg), reducerea tensiunii arteriale față de valoarea inițială pentru Rasitrio, respectiv combinațiile duble, a fost de 49,5/22,5 mmHg comparativ cu 38,1/17,6 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 39,9/17,8 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg). În cadrul unui subgrup de 588 pacienți, în cadrul căruia pacienții cu vârsta peste 65 ani au fost slab reprezentați și pacienții cu vârsta peste 75 ani au fost foarte slab reprezentați, combinația de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (300/10/25 mg) a dus la o reducere a tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice cu 39,7/21,1 mmHg față de valoarea inițială comparativ cu 31,3/18,74 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 29,2/16,4 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) (subgrupul cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg la valoarea inițială sau finală). Efectul Rasitrio a fost observat la numai o săptămână de la inițierea terapiei. Efectul de reducere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă a fost independent de vârstă, sex, rasă, indice al masei corporale și tulburări asociate cu obezitatea (sindrom metabolic și diabet zaharat).

Rasitrio a fost asociat cu o reducere semnificativă a activității plasmatice a reninei (APR) (-34%) față de valoarea inițială, în timp ce combinația dublă de amlodipină cu hidroclorotiazidă a crescut APR (+170%). În prezent, implicațiile clinice ale diferențelor de efect asupra APR nu sunt cunoscute.

În cadrul unui studiu de siguranță, deschis, cu durata de 28 până la 54 de săptămâni, eficacitatea a reprezentat criteriul de evaluare final secundar, iar Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a dus la reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) cu 37,3/21,8 mmHg în intervalul de 28 până la 54 săptămâni de tratament. Eficacitatea Rasitrio a fost menținută într-un interval de un an de tratament, fără nicio dovadă a pierderii efectului.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, activ-controlat, cu durata de 36 de săptămâni, efectuat la pacienți vârstnici a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥ 140 mmHg), s-a observat o reducere ulterioară semnificativă din punctul de vedere al TA la momentul de evaluare final din săptămâna 36 la pacienții cărora li s-a administrat Rasitrio la o doză de 300/10/25 mg (de la reduceri ale msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg în săptămâna 22 până la reduceri de 30,8/14,1 mmHg la momentul de evaluare final din săptămâna 36).

Rasitrio a fost administrat la peste 1155 de pacienți în cadrul studiilor clinice finalizate, incluzând 182 de pacienți la care a fost administrat timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasitrio a fost bine tolerat la doze de până la 300 mg/10 mg/25 mg, cu o incidență generală a reacțiilor adverse, similară combinațiilor duble corespondente, cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice. Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială, în cadrul unui studiu controlat, pe termen scurt, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 5,4% la administrarea combinațiilor duble.

Incidența reacțiilor adverse nu a indicat nicio asociere cu sexul, vârsta (cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice), indice al masei corporale, rasă sau etnie. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Sunt disponibile date foarte limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu vârsta de >75 ani sau la pacienții cu comorbidități cardiovasculare majore. Întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse clinice a avut loc la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rasitrio față de 2,4% la administrarea de aliskiren/amlodipină, 0,7% la administrarea de aliskiren/hidroclorotiazidă și 2,7% la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în cazul administrării orale.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskirenul a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de administrare a dozelor de 24 ore (cu menținerea beneficiului terapeutic în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, incluzând IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskirenul a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, efectuat la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni concomitent cu o terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg, în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, demonstrând faptul că aliskirenul este non-inferior ramiprilului la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică fiind statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea schemei terapeutice cu ramipril decât la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren decât la administrarea schemei terapeutice cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni efectuat la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă și foarte vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (30%), aliskirenul administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) atunci când a fost comparat cu administrarea de placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea dozei de 300 mg aliskiren comparativ cu doza de 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate, atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

La pacienții tratați în studii clinice controlate nu au existat manifestări de hipotensiune arterială ca urmare a administrării primei doze și niciun efect asupra pulsului. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (<1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale, într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durata de 36 de săptămâni, care a inclus 820 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă ischemică, nu au fost detectate modificări ale remodelării ventriculare, conform evaluării după volumul sistolic ventricular stâng final, la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo, acestea fiind adăugate la tratamentul de fond.

Incidențele combinate ale deceselor de cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată, au fost similare în grupul la care s-a administrat aliskiren și în grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren a existat o incidență semnificativ mai mare de hiperkalemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și $1,73$ m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,11 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,00, 1,23, bilateral $p=0,05$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (37,9% comparativ cu 30,2%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,0% comparativ cu 12,1%), hiperkaliemie (38,9% comparativ cu 28,8%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,7% comparativ cu 16,2%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,6%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskirenului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Pentru aliskiren, nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasitrio inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecholaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal efectiv, fără modificarea ratei de filtrare glomerulară sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ atunci când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu influențează funcția nodului sinoatrial sau conducerea atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității ulterioare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul final principal de evaluare între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este, în principal, tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal, ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, influențând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: cresc în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reduc volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasitrio la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a unui comprimat cu combinație fixă de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse pentru aliskiren în maximum 1-2 ore, pentru amlodipină în maximum 8 ore și pentru hidroclorotiazidă în maximum 2-3 ore. Viteza și gradul absorbției aliskirenului, amlodipinei și hidroclorotiazidei după administrarea unui comprimat în doză fixă sunt similare celor aferente administrării în forme individuale de dozare.

Rezultatele provenite dintr-un studiu privind efectele alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi, cu administrarea de comprimate în combinație fixă de 300/10/25 mg, au evidențiat faptul că alimentele reduc viteza și gradul absorbției aliskirenului din compoziția comprimatelor cu combinație fixă, într-o măsură similară cu cea observată în cazul administrării aliskirenului în monoterapie. Alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei sau hidroclorotiazidei din compoziția comprimatului cu combinație fixă.

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de substanță nemetabolizată în materiile fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de aproximativ 2,3 ori a ASC și de 2,6 ori a C_{max} . La starea de echilibru, non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Datele disponibile nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Absorbție

În cazul administrării orale a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, în urină excretându-se 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatic la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor terapeutice de 5 mg și 10 mg.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă (T_{max} aproximativ 2 ore).

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatic (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei în cazul modificării dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină sub formă nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Linearitate

Creșterea ASC medii este liniară și proporțională cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Rasitrio este un tratament antihipertensiv eficace, cu o singură administrare pe zi, la pacienți adulți, indiferent de sex, vârstă, indice al masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($RFG < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și la starea de echilibru. Aceste modificări observate nu s-au corelat, însă, cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskirenul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). Administrarea concomitentă a aliskirenului cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Așa cum este de așteptat în cazul unei substanțe care este eliminată aproape în exclusivitate pe cale renală, funcția renală are un efect pronunțat asupra cineticii hidroclorotiazidei. În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date privind expunerea sistemică după administrarea Rasitrio la pacienții vârstnici. Când este administrat în monoterapie, ASC a aliskirenului la subiecții vârstnici (>65 ani) este cu 50% mai mare decât la subiecții tineri. Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și cei vârstnici. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, conducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Prin urmare, se recomandă precauție specială la administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 65 și peste această vârstă și precauție extremă la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1)

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși. Nu există date specifice privind efectul hidroclorotiazidei la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Rasitrio nu a fost investigată. A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicologia Rasitrio administrat în monoterapie deoarece aceste studii au fost efectuate pentru componentele individuale.

Profilurile de toxicitate privind combinațiile de aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină au fost bine caracterizate în studiile clinice. Ambele combinații au fost, în general, bine tolerate la șobolani. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea orală, cu durată de 2 și 13 săptămâni, au fost conforme cu cele privind toxicitatea componentelor individuale.

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doză de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din materiile fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât cele obținute în cazul administrării dozei de 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au determinat expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Hidroclorotiazidă

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Hidroclorotiazida nu are efecte adverse asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor de orice sex, aceste specii fiind expuse prin dietă la doze de până la 100, respectiv 4 mg/kg și zi, înainte de împerechere și pe durata gestației. Aceste doze de hidroclorotiazidă administrate la șoareci și șobolani reprezintă o doză de 19, respectiv 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². (Calculul presupune o doză orală de 25 mg/zi și un pacient de 60 kg.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:

Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate

Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 56x1 comprimat

Ambalaje colective doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând
98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:

Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate

Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/013-024

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat), amlodipină 5 mg (sub formă de besilat) și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, convex, ovaloid, de culoare portocaliu-maro deschis, cu margini teșite, marcat cu „OIO” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasitrio este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent la aceleași valori ale dozelor ca și cele conținute în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Pacienții cărora li se administrează aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate, administrate concomitent, la aceeași oră din zi, pot trece la utilizarea unui comprimat Rasitrio care conține combinația fixă cu aceleași valori ale dozelor.

Combinația fixă de doze trebuie utilizată numai după ce s-a obținut un efect stabil ca urmare a administrării concomitente a componentelor în monoterapie, după stabilirea treptată a dozelor. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste

Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, care au fost tratați cu Rasitrio. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Doza inițială recomandată de aliskiren la această grupă de pacienți este de 150 mg. La majoritatea pacienților vârstnici, nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale ca urmare a măririi dozei la 300 mg.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă trebuie limitată la pacienții la care controlul tensiunii arteriale a fost stabilit pentru asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, fără probleme aferente de siguranță, mai ales hipotensiune arterială. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Rasitrio este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Rasitrio în asociere cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea Rasitrio la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau la pacienții cu boală hepatică progresivă. Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasitrio trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Rasitrio (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la alte substanțe derivate din dihidropiridină sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).
- Hiponatremie, hipercalcemie, hiperuricemie simptomatică și hipokaliemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (P-gp) precum și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție în calea de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă la pacienții, dar sunt mai probabile la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în cauza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată. Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială, funcția renală și valorile electroliților.

Utilizarea de aliskiren în asocieră cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Trebuie avută grijă la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă sunt mai susceptibili la reacții adverse aferente hipotensiunii arteriale ca urmare a tratamentului cu Rasitrio (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru Rasitrio la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiune arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Rasitrio în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasitrio sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Rasitrio trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Rasitrio, până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Poate apărea hipokalemia la administrarea diureticelor tiazidice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, diureză accentuată, aport oral inadecvat de electroliți precum și la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Utilizarea concomitentă de aliskiren în asocieri cu IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Rasitrio, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere intermitentă și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatiche de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism latent. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor funcției glandelor paratiroide.

Nu există dovezi că Rasitrio ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și, de obicei, nu necesită tratament.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Rasitrio la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Nu sunt disponibile date la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinină serică $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasitrio este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau anurie (vezi pct. 4.2. și 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), este necesară prudență la administrarea Rasitrio în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum sunt hipovolemie (determinată, de exemplu, de pierderea de sânge, diaree severă sau prelungită, vărsături prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (RFG $< 60 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Nu există experiență privind administrarea Rasitrio la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal, prin urmare, la acești pacienți trebuie luate măsuri de precauție.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienți hipertensivi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasitrio la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu boală hepatică progresivă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze.

Stenoză a valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită la utilizarea amlodipinei la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatică ale colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale în timpul tratamentului cu Rasitrio. Administrarea concomitentă de Rasitrio cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatică de acid uric, din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatică de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Stenoza a arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasitrio la pacienții cu stenoza unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoza de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasitrio trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalina. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Rasitrio, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a dus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate duce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasitrio

O analiză a farmacocineticii populației la pacienți cu hipertensiune arterială nu a evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la starea de echilibru (ASC) și $C_{\max}$ ale aliskiren, amlodipinei și hidroclorotiazidei, în comparație cu terapiile duble corespondente.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasemiei poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu, diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Rasitrio concomitent cu medicamente al căror efect este influențat de modificările kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic și AINS neselective: similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. De asemenea, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS pot determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasitrio cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Blocarea dublă a SRAA

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- Inhibitori potenți ai glicoproteinei P (P-gp)

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazolul (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren și inhibitori potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- *Suc de grapefruit*

Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului, mediata prin polipeptidul transportor al anionului organic, de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Rasitrio.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studiile clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskirenul este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2).

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice efectuate cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a determinat modificări ale C_{max} sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.

- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.
- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Informații privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Nerecomandate

- *Litiu*

Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această administrarea acestei asocieri se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Precauție necesară la administrarea concomitentă

- *Alcool etilic, barbiturice sau narcotice*

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au și un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducere a activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

- *Amantadină*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

- *Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)*

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

- *Medicamente anticolinergice și alte medicamente care influențează motilitatea gastrică*

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent din cauza unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

- *Medicamente utilizate în tratamentul gutei*

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate mări incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

- *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

- *Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu*

Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

- *Beta-blocante și diazoxid*

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

- *Rășini schimbătoare de ioni*

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta reducere a absorbției poate duce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, modificarea schemei de administrare a dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte de sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

- *Vitamina D și săruri de calciu*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea diureticelor de tip tiazidic poate duce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

- *Miorelaxante antidepolarizante*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxanțelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

- *Medicamente citotoxice*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

- *Digoxină și glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazide favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

- *Metildopa*

La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

- *Substanțe de contrast iodate*

În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

- *Amine vasopresoare (de exemplu, noradrenalina, adrenalina)*

Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasisrio trebuie să informeze femeile aflate la vârstă fertilă cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament antihipertensiv alternativ adecvat, înainte de apariția unei sarcini planificate, deoarece Rasisrio nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână gravide.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la gravide. Aliskirenul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aliskirenul nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului, în cazul administrării de doze de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Rasitrio nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasitrio este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În consecință, dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskirenul și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskirenul a fost eliminat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care determină o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Rasitrio în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Rasitrio este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitate

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasitrio.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren în doze de până la 250 mg/kg și zi și 4 mg/kg și zi de hidroclorotiazidă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasitrio, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, somnolență, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Profilul de siguranță al Rasitrio prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Rasitrio și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale, aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Informațiile privind siguranța administrării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observată la administrarea Rasitrio sunt hipotensiunea arterială și amețelile. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasitrio (aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Rasitrio.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse la aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sunt prezentate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Informații privind Rasitrio

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic

Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei dar a fost raportat, de asemenea, și la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Incidența edemului periferic în cazul administrării Rasitrio în cadrul unui studiu pe termen scurt, dublu, activ-controlat, a fost de 7,1% comparativ cu 8,0% pentru combinația dublă de aliskiren/amlodipină, cu 4,1% pentru combinația dublă de amlodipină/hidroclorotiazidă și cu 2,0% pentru combinația dublă de aliskiren/hidroclorotiazidă.

Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială în cadrul unui studiu pe termen scurt, activ-controlat, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 de ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 3,4% la administrarea de combinații duble.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior la componentele individuale pot apărea și la administrarea Rasitrio, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice.

Aliskiren

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacție anafilactică, reacții de hipersensibilitate
Tulburări cardiace	
Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Palpitații, edem periferic
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare	Angioedem, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare	Valoare redusă a hemoglobinei, valoare redusă a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu administrarea de placebo sau tratamentul cu comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflare a feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, incluzând blocante ale SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți la respirație sau deglutiție, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflare a feței, extremităților, pleoapelor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice: în studiile clinice controlate, modificările relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, aliskirenul nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu densitate lipoproteinică mare (HDL-C), asupra concentrațiilor plasmatice în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor și glucozei sau asupra concentrațiilor plasmatice ale acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: s-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți: Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocați SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență, cefalee (mai ales la începutul tratamentului)
Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații
Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială
Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Disconfort abdominal, greață
Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, modificare a obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestatiei)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Edem la nivelul gleznelor
Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, spasm muscular, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Rasitrio. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, supresie a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hipercalcemie
Frecvente	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravare a statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare	Depresie, tulburări de somn
------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare	Amețeli, cefalee, parestezie
------	------------------------------

Tulburări oculare

Rare	Afectare a acuității vizuale
Cu frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare	Aritmii cardiace
------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
-----------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare	Tulburări respiratorii (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
-------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, grețuri, vărsături
Rare	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare	Colestază intrahepatică, icter
------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivare a afecțiunii cutanate din cadrul lupusului eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
--------------------------	------------------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
--------------------------	--

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Impotență
-----------	-----------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută	Astenie, febră
--------------------------	----------------

Investigații diagnostice

Foarte frecvente	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride
Rare	Glicozurie

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai probabilă manifestare a supradozajului cu Rasitrio poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al combinației de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradozajul marcat poate duce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, incluzând șoc cu sfârșit letal.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratare, determinate de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate, asociate utilizării concomitente de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasitrio, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și evaluarea cu atenție a volemiei și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine plasmatică în proporție mare, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei; codul ATC C09XA54

Rasitrio combină trei substanțe active antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, amlodipina aparține clasei blocantelor canalelor de calciu și hidroclorotiazida aparține clasei diureticelor tiazidice. Când sunt combinate, efectele consolidate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, vasodilatația mediată de canalele de calciu și eliminarea clorurii de sodiu duc la o reducere a tensiunii arteriale într-o măsură mai mare decât cea obținută în cazul administrării combinațiilor duble.

Combinatia aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida

La pacienții hipertensivi, administrarea Rasitrio o dată pe zi a dus la reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice, care s-au menținut pe întreaga durată a intervalului de administrare a dozelor de 24 de ore. Reducerea mai mare a tensiunii arteriale pentru Rasitrio comparativ cu oricare dintre combinațiile duble a fost observată la fiecare oră, incluzând primele ore ale dimineții, prin monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator, pe o perioadă de 24 de ore.

Rasitrio a fost studiat în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, activ-controlat, efectuat la 1181 de pacienți dintre care 773 au fost clasificați ca fiind moderat hipertensivi (msSBP 160-180 mmHg) și 408 clasificați ca sever hipertensivi (msSBP >180 mmHg) la data inițială. Un număr mare de pacienți au fost obezi (49%) și peste 14% din populația totală avea diabet zaharat. Pe durata primelor 4 săptămâni de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat combinația triplă de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) sau combinații duble de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipină 150/5 mg (N=282) și amlodipină/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). După 4 săptămâni, pacienților li s-au administrat doze mai mari, mărite forțat, timp de alte 4 săptămâni de tratament dublu-orb, până la aliskiren/amlodipină/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipină 300/10 mg și amlodipină/HCTZ 10/25 mg.

În cadrul acestui studiu, Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale, semnificative din punct de vedere statistic, (sistolice/diastolice) față de valoarea inițială de 37,9/20,6 mmHg comparativ cu 31,4/18,0 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 30,8/17,0 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă. La pacienții cu hipertensiune arterială severă (TAS >180 mmHg), reducerea tensiunii arteriale față de valoarea inițială pentru Rasitrio, respectiv combinațiile duble, a fost de 49,5/22,5 mmHg comparativ cu 38,1/17,6 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 39,9/17,8 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg). În cadrul unui subgrup de 588 pacienți, în cadrul căruia pacienții cu vârsta peste 65 ani au fost slab reprezentați și pacienții cu vârsta peste 75 ani au fost foarte slab reprezentați, combinația de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (300/10/25 mg) a dus la o reducere a tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice cu 39,7/21,1 mmHg față de valoarea inițială comparativ cu 31,3/18,74 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 29,2/16,4 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) (subgrupul cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg la valoarea inițială sau finală). Efectul Rasitrio a fost observat la numai o săptămână de la inițierea terapiei. Efectul de reducere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă a fost independent de vârstă, sex, rasă, indice al masei corporale și tulburări asociate cu obezitatea (sindrom metabolic și diabet zaharat).

Rasitrio a fost asociat cu o reducere semnificativă a activității plasmatică a reninei (APR) (-34%) față de valoarea inițială, în timp ce combinația dublă de amlodipină cu hidroclorotiazidă a crescut APR (+170%). În prezent, implicațiile clinice ale diferențelor de efect asupra APR nu sunt cunoscute.

În cadrul unui studiu de siguranță, deschis, cu durata de 28 până la 54 de săptămâni, eficacitatea a reprezentat criteriul de evaluare final secundar, iar Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a dus la reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) cu 37,3/21,8 mmHg în intervalul de 28 până la 54 săptămâni de tratament. Eficacitatea Rasitrio a fost menținută într-un interval de un an de tratament, fără nicio dovadă a pierderii efectului.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, activ-controlat, cu durata de 36 de săptămâni, efectuat la pacienți vârstnici a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥ 140 mmHg), s-a observat o reducere ulterioară semnificativă din punctul de vedere al TA la momentul de evaluare final din săptămâna 36 la pacienții cărora li s-a administrat Rasitrio la o doză de 300/10/25 mg (de la reduceri ale msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg în săptămâna 22 până la reduceri de 30,8/14,1 mmHg la momentul de evaluare final din săptămâna 36).

Rasitrio a fost administrat la peste 1155 de pacienți în cadrul studiilor clinice finalizate, incluzând 182 de pacienți la care a fost administrat timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasitrio a fost bine tolerat la doze de până la 300 mg/10 mg/25 mg, cu o incidență generală a reacțiilor adverse, similară combinațiilor duble corespondente, cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice. Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială, în cadrul unui studiu controlat, pe termen scurt, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 5,4% la administrarea combinațiilor duble.

Incidența reacțiilor adverse nu a indicat nicio asociere cu sexul, vârsta (cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice), indice al masei corporale, rasă sau etnie. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Sunt disponibile date foarte limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu vârsta de >75 ani sau la pacienții cu comorbidități cardiovasculare majore. Întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse clinice a avut loc la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rasitrio față de 2,4% la administrarea de aliskiren/amlodipină, 0,7% la administrarea de aliskiren/hidroclorotiazidă și 2,7% la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în cazul administrării orale.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskirenul a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de administrare a dozelor de 24 ore (cu menținerea beneficiului terapeutic în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, incluzând IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskirenul a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, efectuat la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni concomitent cu o terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg, în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, demonstrând faptul că aliskirenul este non-inferior ramiprilului la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică fiind statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea schemei terapeutice cu ramipril decât la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren decât la administrarea schemei terapeutice cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni efectuat la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă și foarte vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (30%), aliskirenul administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) atunci când a fost comparat cu administrarea de placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea dozei de 300 mg aliskiren comparativ cu doza de 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate, atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

La pacienții tratați în studii clinice controlate nu au existat manifestări de hipotensiune arterială ca urmare a administrării primei doze și niciun efect asupra pulsului. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (<1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale, într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durata de 36 de săptămâni, care a inclus 820 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă ischemică, nu au fost detectate modificări ale remodelării ventriculare, conform evaluării după volumul sistolic ventricular stâng final, la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo, acestea fiind adăugate la tratamentul de fond.

Incidențele combinate ale deceselor de cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată, au fost similare în grupul la care s-a administrat aliskiren și în grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren a existat o incidență semnificativ mai mare de hiperkalemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și $1,73$ m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,11 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,00, 1,23, bilateral $p=0,05$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (37,9% comparativ cu 30,2%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,0% comparativ cu 12,1%), hiperkaliemie (38,9% comparativ cu 28,8%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,7% comparativ cu 16,2%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,6%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskirenului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Pentru aliskiren, nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasitrio inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirineice cât și cele non-dihidropirineice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal efectiv, fără modificarea ratei de filtrare glomerulară sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ atunci când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu influențează funcția nodului sinoatrial sau conducerea atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografeiei.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității ulterioare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul final principal de evaluare între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este, în principal, tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal, ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, influențând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: cresc în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reduc volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasitrio la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a unui comprimat cu combinație fixă de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse pentru aliskiren în maximum 1-2 ore, pentru amlodipină în maximum 8 ore și pentru hidroclorotiazidă în maximum 2-3 ore. Viteza și gradul absorbției aliskirenului, amlodipinei și hidroclorotiazidei după administrarea unui comprimat în doză fixă sunt similare celor aferente administrării în forme individuale de dozare.

Rezultatele provenite dintr-un studiu privind efectele alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi, cu administrarea de comprimate în combinație fixă de 300/10/25 mg, au evidențiat faptul că alimentele reduc viteza și gradul absorbției aliskirenului din compoziția comprimatelor cu combinație fixă, într-o măsură similară cu cea observată în cazul administrării aliskirenului în monoterapie. Alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei sau hidroclorotiazidei din compoziția comprimatului cu combinație fixă.

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de substanță nemetabolizată în materiile fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de aproximativ 2,3 ori a ASC și de 2,6 ori a C_{max} . La starea de echilibru, non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Datele disponibile nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Absorbție

În cazul administrării orale a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, în urină excretându-se 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatic la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor terapeutice de 5 mg și 10 mg.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă (T_{max} aproximativ 2 ore).

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatic (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei în cazul modificării dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină sub formă nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Linearitate

Creșterea ASC medii este liniară și proporțională cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Rasitrio este un tratament antihipertensiv eficace, cu o singură administrare pe zi, la pacienți adulți, indiferent de sex, vârstă, indice al masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($RFG < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și la starea de echilibru. Aceste modificări observate nu s-au corelat, însă, cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskirenul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). Administrarea concomitentă a aliskirenului cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Așa cum este de așteptat în cazul unei substanțe care este eliminată aproape în exclusivitate pe cale renală, funcția renală are un efect pronunțat asupra cineticii hidroclorotiazidei. În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date privind expunerea sistemică după administrarea Rasitrio la pacienții vârstnici. Când este administrat în monoterapie, ASC a aliskirenului la subiecții vârstnici (>65 ani) este cu 50% mai mare decât la subiecții tineri. Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și cei vârstnici. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, conducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Prin urmare, se recomandă precauție specială la administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 65 și peste această vârstă și precauție extremă la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1)

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși. Nu există date specifice privind efectul hidroclorotiazidei la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Rasitrio nu a fost investigată. A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicologia Rasitrio administrat în monoterapie deoarece aceste studii au fost efectuate pentru componentele individuale.

Profilurile de toxicitate privind combinațiile de aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină au fost bine caracterizate în studiile clinice. Ambele combinații au fost, în general, bine tolerate la șobolani. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea orală, cu durată de 2 și 13 săptămâni, au fost conforme cu cele privind toxicitatea componentelor individuale.

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din materiile fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât cele obținute în cazul administrării dozei de 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au determinat expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Hidroclorotiazidă

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Hidroclorotiazida nu are efecte adverse asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor de orice sex, aceste specii fiind expuse prin dietă la doze de până la 100, respectiv 4 mg/kg și zi, înainte de împerechere și pe durata gestației. Aceste doze de hidroclorotiazidă administrate la șoareci și șobolani reprezintă o doză de 19, respectiv 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². (Calculul presupune o doză orală de 25 mg/zi și un pacient de 60 kg.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:

Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate

Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 56x1 comprimat

Ambalaje colective doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând
98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:

Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate

Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/025-036

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat), amlodipină 10 mg (sub formă de besilat) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, convex, ovaloid, de culoare roșu deschis, cu margini teșite, marcat cu „UIU” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasitrio este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent la aceleași valori ale dozelor ca și cele conținute în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Pacienții cărora li se administrează aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate, administrate concomitent, la aceeași oră din zi, pot trece la utilizarea unui comprimat Rasitrio care conține combinația fixă cu aceleași valori ale dozelor.

Combinația fixă de doze trebuie utilizată numai după ce s-a obținut un efect stabil ca urmare a administrării concomitente a componentelor în monoterapie, după stabilirea treptată a dozelor. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste

Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, care au fost tratați cu Rasitrio. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Doza inițială recomandată de aliskiren la această grupă de pacienți este de 150 mg. La majoritatea pacienților vârstnici, nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale ca urmare a măririi dozei la 300 mg.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă trebuie limitată la pacienții la care controlul tensiunii arteriale a fost stabilit pentru asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, fără probleme aferente de siguranță, mai ales hipotensiune arterială. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Rasitrio este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Rasitrio în asociere cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea Rasitrio la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau la pacienții cu boală hepatică progresivă. Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasitrio trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Rasitrio (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la alte substanțe derivate din dihidropiridină sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).
- Hiponatremie, hipercalcemie, hiperuricemie simptomatică și hipokaliemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (P-gp) precum și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție în calea de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă la pacienții, dar sunt mai probabile la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în cauza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată. Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială, funcția renală și valorile electroliților.

Utilizarea de aliskiren în asocieră cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Trebuie avută grijă la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă sunt mai susceptibili la reacții adverse aferente hipotensiunii arteriale ca urmare a tratamentului cu Rasitrio (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru Rasitrio la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiune arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Rasitrio în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasitrio sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Rasitrio trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Rasitrio, până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Poate apărea hipokalemia la administrarea diureticelor tiazidice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, diureză accentuată, aport oral inadecvat de electroliți precum și la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Utilizarea concomitentă de aliskiren în asocieri cu IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Rasitrio, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere intermitentă și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatiche de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism latent. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor funcției glandelor paratiroide.

Nu există dovezi că Rasitrio ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și, de obicei, nu necesită tratament.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Rasitrio la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Nu sunt disponibile date la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinină serică $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) $<30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasitrio este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (RFG $<30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau anurie (vezi pct. 4.2. și 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), este necesară prudență la administrarea Rasitrio în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum sunt hipovolemie (determinată, de exemplu, de pierderea de sânge, diaree severă sau prelungită, vărsături prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (RFG $<60 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Nu există experiență privind administrarea Rasitrio la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal, prin urmare, la acești pacienți trebuie luate măsuri de precauție.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienți hipertensivi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasitrio la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu boală hepatică progresivă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze.

Stenoză a valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită la utilizarea amlodipinei la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatică ale colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale în timpul tratamentului cu Rasitrio. Administrarea concomitentă de Rasitrio cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatică de acid uric, din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatică de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Stenoză a arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasitrio la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasitrio trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalina. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Rasitrio, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a dus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate duce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasitrio

O analiză a farmacocineticii populației la pacienți cu hipertensiune arterială nu a evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la starea de echilibru (ASC) și $C_{\max}$ ale aliskiren, amlodipinei și hidroclorotiazidei, în comparație cu terapiile duble corespondente.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasemiei poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu, diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Rasitrio concomitent cu medicamente al căror efect este influențat de modificările kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic și AINS neselective: similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. De asemenea, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS pot determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasitrio cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Blocarea dublă a SRAA

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- Inhibitori potenți ai glicoproteinei P (P-gp)

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazolul (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren și inhibitori potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- *Suc de grapefruit*

Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului, mediata prin polipeptidul transportor al anionului organic, de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Rasitrio.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studiile clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskirenul este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2).

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice efectuate cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin (↓28%), amlodipină (↑29%) sau cimetidină (↑19%) a determinat modificări ale C_{max} sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.

- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitorii ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asocierie cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.

- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Informații privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Nerecomandate

- *Litiu*

Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această administrarea acestei asocieri se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Precauție necesară la administrarea concomitentă

- *Alcool etilic, barbiturice sau narcotice*

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au și un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducere a activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

- *Amantadină*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

- *Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)*

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

- *Medicamente anticolinergice și alte medicamente care influențează motilitatea gastrică*

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent din cauza unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

- *Medicamente utilizate în tratamentul gutei*

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate mări incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

- *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

- *Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu*

Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

- *Beta-blocante și diazoxid*

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

- *Rășini schimbătoare de ioni*

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta reducere a absorbției poate duce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, modificarea schemei de administrare a dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte de sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

- *Vitamina D și săruri de calciu*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea diureticelor de tip tiazidic poate duce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

- *Miorelaxante antidepolarizante*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxanțelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

- *Medicamente citotoxice*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

- *Digoxină și glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazide favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

- *Metildopa*

La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

- *Substanțe de contrast iodate*

În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

- *Amine vasopresoare (de exemplu, noradrenalina, adrenalina)*

Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasisrio trebuie să informeze femeile aflate la vârstă fertilă cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament antihipertensiv alternativ adecvat, înainte de apariția unei sarcini planificate, deoarece Rasisrio nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână gravide.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la gravide. Aliskirenul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aliskirenul nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului, în cazul administrării de doze de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Rasitrio nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasitrio este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În consecință, dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskirenul și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskirenul a fost eliminat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care determină o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Rasitrio în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Rasitrio este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitate

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasitrio.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren în doze de până la 250 mg/kg și zi și 4 mg/kg și zi de hidroclorotiazidă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasitrio, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, somnolență, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Profilul de siguranță al Rasitrio prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Rasitrio și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale, aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Informațiile privind siguranța administrării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observată la administrarea Rasitrio sunt hipotensiunea arterială și amețelile. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasitrio (aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Rasitrio.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse la aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sunt prezentate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Informații privind Rasitrio

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic

Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei dar a fost raportat, de asemenea, și la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Incidența edemului periferic în cazul administrării Rasitrio în cadrul unui studiu pe termen scurt, dublu, activ-controlat, a fost de 7,1% comparativ cu 8,0% pentru combinația dublă de aliskiren/amlodipină, cu 4,1% pentru combinația dublă de amlodipină/hidroclorotiazidă și cu 2,0% pentru combinația dublă de aliskiren/hidroclorotiazidă.

Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială în cadrul unui studiu pe termen scurt, activ-controlat, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 de ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 3,4% la administrarea de combinații duble.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior la componentele individuale pot apărea și la administrarea Rasitrio, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice.

Aliskiren

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare	Reacție anafilactică, reacții de hipersensibilitate
------	---

Tulburări cardiace

Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Palpitații, edem periferic

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
---------------------	------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente	Tuse
---------------------	------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Diaree
-----------	--------

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
---------------------------	---

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare	Angioedem, eritem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente	Artralgie
-----------	-----------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
---------------------	--

Investigații diagnostice

Frecvente	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare	Valoare redusă a hemoglobinei, valoare redusă a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu administrarea de placebo sau tratamentul cu comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflare a feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, incluzând blocante ale SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți la respirație sau deglutiție, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflare a feței, extremităților, pleoapelor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice: în studiile clinice controlate, modificările relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, aliskirenul nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu densitate lipoproteinică mare (HDL-C), asupra concentrațiilor plasmatice în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor și glucozei sau asupra concentrațiilor plasmatice ale acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: s-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți: Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocanți SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență, cefalee (mai ales la începutul tratamentului)
Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații
Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială
Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Disconfort abdominal, greață
Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, modificare a obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestatizei)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Edem la nivelul gleznelor
Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, spasm muscular, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Rasiurio. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, supresie a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hipercalcemie
Frecvente	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravare a statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare	Depresie, tulburări de somn
------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare	Amețeli, cefalee, parestezie
------	------------------------------

Tulburări oculare

Rare	Afectare a acuității vizuale
Cu frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare	Aritmii cardiace
------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
-----------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare	Tulburări respiratorii (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
-------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, grețuri, vărsături și vărsături
Rare	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare	Colestază intrahepatică, icter
------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivare a afecțiunii cutanate din cadrul lupusului eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
--------------------------	------------------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
--------------------------	--

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Impotență
-----------	-----------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută	Astenie, febră
--------------------------	----------------

Investigații diagnostice

Foarte frecvente	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride
Rare	Glicozurie

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai probabilă manifestare a supradozajului cu Rasitrio poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al combinației de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradozajul marcat poate duce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, incluzând șoc cu sfârșit letal.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratare, determinate de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate, asociate utilizării concomitente de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasitrio, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și evaluarea cu atenție a volemiei și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine plasmatică în proporție mare, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei; codul ATC C09XA54

Rasitrio combină trei substanțe active antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, amlodipina aparține clasei blocanților canalelor de calciu și hidroclorotiazida aparține clasei diureticelor tiazidice. Când sunt combinate, efectele consolidate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, vasodilatația mediată de canalele de calciu și eliminarea clorurii de sodiu duc la o reducere a tensiunii arteriale într-o măsură mai mare decât cea obținută în cazul administrării combinațiilor duble.

Combinatia aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida

La pacienții hipertensivi, administrarea Rasitrio o dată pe zi a dus la reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice, care s-au menținut pe întreaga durată a intervalului de administrare a dozelor de 24 de ore. Reducerea mai mare a tensiunii arteriale pentru Rasitrio comparativ cu oricare dintre combinațiile duble a fost observată la fiecare oră, incluzând primele ore ale dimineții, prin monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator, pe o perioadă de 24 de ore.

Rasitrio a fost studiat în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, activ-controlat, efectuat la 1181 de pacienți dintre care 773 au fost clasificați ca fiind moderat hipertensivi (msSBP 160-180 mmHg) și 408 clasificați ca sever hipertensivi (msSBP >180 mmHg) la data inițială. Un număr mare de pacienți au fost obezi (49%) și peste 14% din populația totală avea diabet zaharat. Pe durata primelor 4 săptămâni de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat combinația triplă de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) sau combinații duble de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipină 150/5 mg (N=282) și amlodipină/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). După 4 săptămâni, pacienților li s-au administrat doze mai mari, mărite forțat, timp de alte 4 săptămâni de tratament dublu-orb, până la aliskiren/amlodipină/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipină 300/10 mg și amlodipină/HCTZ 10/25 mg.

În cadrul acestui studiu, Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale, semnificative din punct de vedere statistic, (sistolice/diastolice) față de valoarea inițială de 37,9/20,6 mmHg comparativ cu 31,4/18,0 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 30,8/17,0 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă. La pacienții cu hipertensiune arterială severă (TAS >180 mmHg), reducerea tensiunii arteriale față de valoarea inițială pentru Rasitrio, respectiv combinațiile duble, a fost de 49,5/22,5 mmHg comparativ cu 38,1/17,6 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 39,9/17,8 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg). În cadrul unui subgrup de 588 pacienți, în cadrul căruia pacienții cu vârsta peste 65 ani au fost slab reprezentați și pacienții cu vârsta peste 75 ani au fost foarte slab reprezentați, combinația de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (300/10/25 mg) a dus la o reducere a tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice cu 39,7/21,1 mmHg față de valoarea inițială comparativ cu 31,3/18,74 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 29,2/16,4 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) (subgrupul cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg la valoarea inițială sau finală). Efectul Rasitrio a fost observat la numai o săptămână de la inițierea terapiei. Efectul de reducere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă a fost independent de vârstă, sex, rasă, indice al masei corporale și tulburări asociate cu obezitatea (sindrom metabolic și diabet zaharat).

Rasitrio a fost asociat cu o reducere semnificativă a activității plasmatice a reninei (APR) (-34%) față de valoarea inițială, în timp ce combinația dublă de amlodipină cu hidroclorotiazidă a crescut APR (+170%). În prezent, implicațiile clinice ale diferențelor de efect asupra APR nu sunt cunoscute.

În cadrul unui studiu de siguranță, deschis, cu durata de 28 până la 54 de săptămâni, eficacitatea a reprezentat criteriul de evaluare final secundar, iar Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a dus la reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) cu 37,3/21,8 mmHg în intervalul de 28 până la 54 săptămâni de tratament. Eficacitatea Rasitrio a fost menținută într-un interval de un an de tratament, fără nicio dovadă a pierderii efectului.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, activ-controlat, cu durata de 36 de săptămâni, efectuat la pacienți vârstnici a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥ 140 mmHg), s-a observat o reducere ulterioară semnificativă din punctul de vedere al TA la momentul de evaluare final din săptămâna 36 la pacienții cărora li s-a administrat Rasitrio la o doză de 300/10/25 mg (de la reduceri ale msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg în săptămâna 22 până la reduceri de 30,8/14,1 mmHg la momentul de evaluare final din săptămâna 36).

Rasitrio a fost administrat la peste 1155 de pacienți în cadrul studiilor clinice finalizate, incluzând 182 de pacienți la care a fost administrat timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasitrio a fost bine tolerat la doze de până la 300 mg/10 mg/25 mg, cu o incidență generală a reacțiilor adverse, similară combinațiilor duble corespondente, cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice. Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială, în cadrul unui studiu controlat, pe termen scurt, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 5,4% la administrarea combinațiilor duble.

Incidența reacțiilor adverse nu a indicat nicio asociere cu sexul, vârsta (cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice), indice al masei corporale, rasă sau etnie. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Sunt disponibile date foarte limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu vârsta de >75 ani sau la pacienții cu comorbidități cardiovasculare majore. Întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse clinice a avut loc la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rasitrio față de 2,4% la administrarea de aliskiren/amlodipină, 0,7% la administrarea de aliskiren/hidroclorotiazidă și 2,7% la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în cazul administrării orale.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskirenul a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de administrare a dozelor de 24 ore (cu menținerea beneficiului terapeutic în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, incluzând IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskirenul a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, efectuat la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni concomitent cu o terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg, în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, demonstrând faptul că aliskirenul este non-inferior ramiprilului la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică fiind statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea schemei terapeutice cu ramipril decât la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren decât la administrarea schemei terapeutice cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni efectuat la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă și foarte vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (30%), aliskirenul administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) atunci când a fost comparat cu administrarea de placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea dozei de 300 mg aliskiren comparativ cu doza de 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate, atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

La pacienții tratați în studii clinice controlate nu au existat manifestări de hipotensiune arterială ca urmare a administrării primei doze și niciun efect asupra pulsului. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (<1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale, într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durata de 36 de săptămâni, care a inclus 820 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă ischemică, nu au fost detectate modificări ale remodelării ventriculare, conform evaluării după volumul sistolic ventricular stâng final, la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo, acestea fiind adăugate la tratamentul de fond.

Incidențele combinate ale deceselor de cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată, au fost similare în grupul la care s-a administrat aliskiren și în grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren a existat o incidență semnificativ mai mare de hiperkalemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și $1,73$ m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,11 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,00, 1,23, bilateral $p=0,05$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (37,9% comparativ cu 30,2%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,0% comparativ cu 12,1%), hiperkaliemie (38,9% comparativ cu 28,8%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,7% comparativ cu 16,2%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,6%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskirenului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Pentru aliskiren, nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasitrio inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirineice cât și cele non-dihidropirineice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice, pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal efectiv, fără modificarea ratei de filtrare glomerulară sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ atunci când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu influențează funcția nodului sinoatrial sau conducerea atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografeiei.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității ulterioare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul final principal de evaluare între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este, în principal, tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal, ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, influențând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: cresc în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reduc volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasitrio la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a unui comprimat cu combinație fixă de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse pentru aliskiren în maximum 1-2 ore, pentru amlodipină în maximum 8 ore și pentru hidroclorotiazidă în maximum 2-3 ore. Viteza și gradul absorbției aliskirenului, amlodipinei și hidroclorotiazidei după administrarea unui comprimat în doză fixă sunt similare celor aferente administrării în forme individuale de dozare.

Rezultatele provenite dintr-un studiu privind efectele alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi, cu administrarea de comprimate în combinație fixă de 300/10/25 mg, au evidențiat faptul că alimentele reduc viteza și gradul absorbției aliskirenului din compoziția comprimatelor cu combinație fixă, într-o măsură similară cu cea observată în cazul administrării aliskirenului în monoterapie. Alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei sau hidroclorotiazidei din compoziția comprimatului cu combinație fixă.

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de substanță nemetabolizată în materiile fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de aproximativ 2,3 ori a ASC și de 2,6 ori a C_{max} . La starea de echilibru, non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Datele disponibile nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Absorbție

În cazul administrării orale a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, în urină excretându-se 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatic la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor terapeutice de 5 mg și 10 mg.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă (T_{max} aproximativ 2 ore).

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatic (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei în cazul modificării dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină sub formă nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Linearitate

Creșterea ASC medii este liniară și proporțională cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Rasitrio este un tratament antihipertensiv eficace, cu o singură administrare pe zi, la pacienți adulți, indiferent de sex, vârstă, indice al masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($RFG < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și la starea de echilibru. Aceste modificări observate nu s-au corelat, însă, cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskirenul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). Administrarea concomitentă a aliskirenului cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Așa cum este de așteptat în cazul unei substanțe care este eliminată aproape în exclusivitate pe cale renală, funcția renală are un efect pronunțat asupra cineticii hidroclorotiazidei. În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date privind expunerea sistemică după administrarea Rasitrio la pacienții vârstnici. Când este administrat în monoterapie, ASC a aliskirenului la subiecții vârstnici (>65 ani) este cu 50% mai mare decât la subiecții tineri. Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și cei vârstnici. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, conducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Prin urmare, se recomandă precauție specială la administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 65 și peste această vârstă și precauție extremă la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1)

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși. Nu există date specifice privind efectul hidroclorotiazidei la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Rasitrio nu a fost investigată. A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicologia Rasitrio administrat în monoterapie deoarece aceste studii au fost efectuate pentru componentele individuale.

Profilurile de toxicitate privind combinațiile de aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină au fost bine caracterizate în studiile clinice. Ambele combinații au fost, în general, bine tolerate la șobolani. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea orală, cu durată de 2 și 13 săptămâni, au fost conforme cu cele privind toxicitatea componentelor individuale.

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din materiile fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât cele obținute în cazul administrării dozei de 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au determinat expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Hidroclorotiazidă

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Hidroclorotiazida nu are efecte adverse asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor de orice sex, aceste specii fiind expuse prin dietă la doze de până la 100, respectiv 4 mg/kg și zi, înainte de împerechere și pe durata gestației. Aceste doze de hidroclorotiazidă administrate la șoareci și șobolani reprezintă o doză de 19, respectiv 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². (Calculul presupune o doză orală de 25 mg/zi și un pacient de 60 kg.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:

Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate

Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 56x1 comprimat

Ambalaje colective doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând
98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:

Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate

Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/037-048

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat), amlodipină 10 mg (sub formă de besilat) și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, convex, ovaloid, de culoare maro, cu margini teșite, marcat cu „VIV” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rasitrio este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent la aceleași valori ale dozelor ca și cele conținute în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Pacienții cărora li se administrează aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate, administrate concomitent, la aceeași oră din zi, pot trece la utilizarea unui comprimat Rasitrio care conține combinația fixă cu aceleași valori ale dozelor.

Combinația fixă de doze trebuie utilizată numai după ce s-a obținut un efect stabil ca urmare a administrării concomitente a componentelor în monoterapie, după stabilirea treptată a dozelor. Doza trebuie individualizată și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste

Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse legate de hipotensiunea arterială la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, care au fost tratați cu Rasitrio. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Doza inițială recomandată de aliskiren la această grupă de pacienți este de 150 mg. La majoritatea pacienților vârstnici, nu se observă nicio reducere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale ca urmare a măririi dozei la 300 mg.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste această vârstă trebuie limitată la pacienții la care controlul tensiunii arteriale a fost stabilit pentru asocierea de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, fără probleme aferente de siguranță, mai ales hipotensiune arterială. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) 89-60 ml/min și 1,73 m², respectiv 59-30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Rasitrio este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Rasitrio în asociere cu blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea Rasitrio la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau la pacienții cu boală hepatică progresivă. Nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Rasitrio trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Rasitrio (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la alte substanțe derivate din dihidropiridină sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²).
- Hiponatremie, hipercalcemie, hiperuricemie simptomatică și hipokaliemie refractară la tratament.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi inhibitori foarte potenți ai glicoproteinei P (P-gp) precum și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu, chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție în calea de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă la pacienții, dar sunt mai probabile la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în cauza hipertensivă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată. Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială, funcția renală și valorile electroliților.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste

Trebuie avută grijă la administrarea Rasitrio la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Hipotensiunea arterială simptomatică a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Rasitrio, comparativ cu pacienții tratați cu combinațiile duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă sunt mai susceptibili la reacții adverse aferente hipotensiunii arteriale ca urmare a tratamentului cu Rasitrio (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

Sunt disponibile date foarte limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă. Se recomandă precauție extremă, incluzând o mai frecventă monitorizare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Nu sunt disponibile date privind mortalitatea și morbiditatea pentru Rasitrio la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid sau torasemid (vezi pct. 4.5).

Risc de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice

Hipotensiune arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Rasitrio în următoarele cazuri:

- Pacienți cu depleție lichidiană marcată sau pacienți cu depleție sodică (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice) sau
- Utilizarea concomitentă a aliskiren cu alți agenți care acționează asupra SRAA.

Depleția lichidiană sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea Rasitrio sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Rasitrio trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienții cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Rasitrio, până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Poate apărea hipokalemia la administrarea diureticelor tiazidice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, diureză accentuată, aport oral inadecvat de electroliți precum și la pacienții care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi exacerbate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Utilizarea concomitentă de aliskiren în asocieri cu IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Rasitrio, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere intermitentă și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism latent. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor funcției glandelor paratiroide.

Nu există dovezi că Rasitrio ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și, de obicei, nu necesită tratament.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Rasitrio la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Nu sunt disponibile date la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatinină serică $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Rasitrio este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (RFG $< 30 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau anurie (vezi pct. 4.2. și 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), este necesară prudență la administrarea Rasitrio în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum sunt hipovolemie (determinată, de exemplu, de pierderea de sânge, diaree severă sau prelungită, vărsături prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (RFG $< 60 \text{ ml/min}$ și $1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Nu există experiență privind administrarea Rasitrio la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal, prin urmare, la acești pacienți trebuie luate măsuri de precauție.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienți hipertensivi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2). Trebuie manifestată prudență la administrarea Rasitrio la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu boală hepatică progresivă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze.

Stenoză a valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită la utilizarea amlodipinei la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatică ale colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale în timpul tratamentului cu Rasitrio. Administrarea concomitentă de Rasitrio cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatică de acid uric, din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Rasitrio este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Rasitrio trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatică de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Stenoză a arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Rasitrio la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, există un risc crescut de insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții anafilactice și angioedem

Au fost observate reacții anafilactice în timpul tratamentului cu aliskiren în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA (vezi pct. 4.8).

Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu predispoziție spre hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apar reacții anafilactice sau angioedem, Rasitrio trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. Pacienților trebuie să li se solicite să raporteze medicului orice semne care sugerează reacții alergice, mai ales dificultate la respirație sau înghițire, umflare a feței, extremităților, ochilor, buzelor sau limbii. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalina. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Rasitrio, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a dus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate duce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Rasitrio

O analiză a farmacocineticii populației la pacienți cu hipertensiune arterială nu a evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la starea de echilibru (ASC) și $C_{\max}$ ale aliskiren, amlodipinei și hidroclorotiazidei, în comparație cu terapiile duble corespondente.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasemiei poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu, diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie

Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Rasitrio concomitent cu medicamente al căror efect este influențat de modificările kaliemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic și AINS neselective: similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. De asemenea, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu disfuncție renală (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskirenul și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS pot determina o deteriorare și mai marcată a funcției renale, ducând inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, în cazul utilizării concomitente de Rasitrio cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Informații privind interacțiunile aliskirenului

Administrarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- *Blocarea dublă a SRAA*

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Inhibitori potenți ai glicoproteinei P (P-gp)*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește $C_{\max}$ a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazolul (100 mg) crește ASC și $C_{\max}$ ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren și inhibitori potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.2)

- *Suc de grapefruit*

Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a determinat o scădere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a determinat o scădere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a determinat o scădere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această scădere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului, mediata prin polipeptidul transportor al anionului organic, de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Rasitrio.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă

- *Interacțiuni cu glicoproteina P*

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Cu toate că acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

- *Inhibitori moderați ai P-gp*

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a determinat o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studiile clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aliskirenul este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

- *Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului*

Administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația plasmatică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

- *Furosemid și torasemid*

Administrarea orală concomitentă de aliskiren și furosemid nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii aliskirenului, dar a scăzut expunerea la furosemid cu 20-30% (efectul aliskirenului asupra furosemidului administrat intramuscular sau intravenos nu a fost investigat). După administrarea mai multor doze de furosemid (60 mg/zi) administrat concomitent cu aliskiren (300 mg/zi) la pacienții cu insuficiență cardiacă, eliminarea sodiului prin urină și volumul de urină au fost scăzute în primele 4 ore cu 31%, respectiv 24%, comparativ cu furosemid administrat în monoterapie. Masa corporală medie a pacienților tratați concomitent cu furosemid și aliskiren 300 mg (84,6 kg) a fost mai mare decât masa corporală a pacienților tratați cu furosemid în monoterapie (83,4 kg). Au fost observate mici modificări ale farmacocineticii furosemidului la administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg/zi.

Datele clinice disponibile nu au evidențiat faptul că au fost administrate doze mai mari de torasemid după administrarea concomitentă cu aliskiren. Se cunoaște că eliminarea torasemidului pe cale renală este mediată de transportori ai anionilor organici (OAT). Aliskiren este eliminat într-o măsură minimă pe cale renală și numai 0,6% din doza de aliskiren este recuperată în urină după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, deoarece s-a demonstrat că aliskirenul este un substrat al polipeptidei 1A2 (OATP1A2) transportoare de anioni organici (vezi indicația privind inhibitorii polipeptidei (OATP) transportoare de anioni organici), aliskirenul are potențialul de a reduce expunerea plasmatică la torasemid printr-o interferență cu procesul de absorbție.

Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu aliskiren și furosemid sau torasemid cu administrare orală, se recomandă monitorizarea efectelor furosemidului sau torasemidului la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid, torasemid sau aliskiren pentru a evita modificări ale volumului lichidului extracelular și eventuale situații de supraîncărcare lichidiană (vezi pct. 4.4).

- *Warfarină*

Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

- *Interacțiuni cu alimente*

S-a demonstrat că mesele (cu un conținut scăzut sau crescut de lipide) reduc considerabil absorbția aliskirenului (vezi pct. 4.2).

Fără interacțiuni

- Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice efectuate cu aliskiren se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat și hidroclorotiazidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

- Administrarea concomitentă de aliskiren cu metformin (↓28%), amlodipină (↑29%) sau cimetidină (↑19%) a determinat modificări ale C_{max} sau ASC ale aliskirenului între 20% și 30%. În cazul administrării concomitente cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskirenului au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de aliskirenului nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de aliskirenului sau a acestor medicamente administrate concomitent.

- Biodisponibilitatea digoxinei și verapamilului poate fi ușor scăzută de către aliskiren.

- *Interacțiuni cu CYP450*

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni determinate de efectul inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Cu toate acestea, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi și alte referințe privind P-gp la pct. 4.5).

- *Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi*

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%. În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității aliskiren. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea aliskirenului.

- *Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP)*

Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Informații privind interacțiunile amlodipinei

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

- *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

- *Inductori CYP3A4*

Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.

- *Suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

- *Dantrolen (administrat perfuzabil)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asocierie cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra medicamentelor

- Efectele amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.
- Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Fără interacțiuni

- În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Informații privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Nerecomandate

- *Litiu*

Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această administrarea acestei asocieri se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Precauție necesară la administrarea concomitentă

- *Alcool etilic, barbiturice sau narcotice*

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au și un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducere a activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

- *Amantadină*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

- *Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)*

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență, din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

- *Medicamente anticolinergice și alte medicamente care influențează motilitatea gastrică*

Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent din cauza unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

- *Medicamente utilizate în tratamentul gutei*

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate mări incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

- *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

- *Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu*

Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

- *Beta-blocante și diazoxid*

Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

- *Rășini schimbătoare de ioni*

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta reducere a absorbției poate duce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, modificarea schemei de administrare a dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte de sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

- *Vitamina D și săruri de calciu*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea diureticelor de tip tiazidic poate duce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

- *Miorelaxante antidepolarizante*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

- *Medicamente citotoxice*

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

- *Digoxină și glicozide digitalice*

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazide favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

- *Metildopa*

La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

- *Substanțe de contrast iodate*

În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

- *Amine vasopresoare (de exemplu, noradrenalina, adrenalina)*

Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție la bărbați și femei

Profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu Rasisrio trebuie să informeze femeile aflate la vârstă fertilă cu privire la riscul posibil care apare în timpul sarcinii. Trebuie efectuată o trecere la un tratament antihipertensiv alternativ adecvat, înaintea apariției unei sarcini planificate, deoarece Rasisrio nu trebuie utilizat la femei care intenționează să rămână gravide.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la gravide. Aliskirenul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aliskirenul nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în cazul sarcinilor la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat absența toxicității, cu excepția întârzierii datei la care a avut loc nașterea și duratei prelungite a travaliului, în cazul administrării de doze de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși este mai riscantă pentru mamă și făt.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Rasitrio nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină. Rasitrio este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În consecință, dacă sarcina este identificată în timpul terapiei, tratamentul cu Rasitrio trebuie oprit cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aliskirenul și/sau amlodipina se excretă în laptele uman. Aliskirenul a fost eliminat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care determină o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Rasitrio în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Rasitrio este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitate

Nu există date clinice privind fertilitatea cu referire la utilizarea Rasitrio.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Fertilitatea șobolanilor nu a fost afectată în cazul administrării de aliskiren în doze de până la 250 mg/kg și zi și 4 mg/kg și zi de hidroclorotiazidă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament cu Rasitrio, ocazional poate apărea amețea sau somnolență.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, somnolență, cefalee, fatigabilitate sau greață, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Profilul de siguranță al Rasitrio prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Rasitrio și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale, aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Informațiile privind siguranța administrării Rasitrio la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă sunt limitate.

Cele mai frecvente reacții adverse observată la administrarea Rasitrio sunt hipotensiunea arterială și amețelile. Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Rasitrio (aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Rasitrio.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse la aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă sunt prezentate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Informații privind Rasitrio

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic

Edemul periferic este o reacție adversă cunoscută, dependentă de doză, a amlodipinei dar a fost raportat, de asemenea, și la administrarea tratamentului cu aliskiren în experiența de după punerea pe piață. Incidența edemului periferic în cazul administrării Rasitrio în cadrul unui studiu pe termen scurt, dublu, activ-controlat, a fost de 7,1% comparativ cu 8,0% pentru combinația dublă de aliskiren/amlodipină, cu 4,1% pentru combinația dublă de amlodipină/hidroclorotiazidă și cu 2,0% pentru combinația dublă de aliskiren/hidroclorotiazidă.

Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială în cadrul unui studiu pe termen scurt, activ-controlat, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 de ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 3,4% la administrarea de combinații duble.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior la componentele individuale pot apărea și la administrarea Rasitrio, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice.

Aliskiren

Reacțiile adverse grave includ reacție anafilactică și angioedem care au fost raportate în experiența de după punerea pe piață și care pot apărea rar (mai puțin de 1 caz la 1000 de pacienți). Cea mai frecventă reacție adversă este diareea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare	Reacție anafilactică, reacții de hipersensibilitate
------	---

Tulburări cardiace

Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Palpitații, edem periferic

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
---------------------	------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente	Tuse
---------------------	------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Diaree
-----------	--------

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută:	Tulburare hepatică*, icter, hepatită, insuficiență hepatică**
---------------------------	---

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente	Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacții la nivelul mucoasei bucale, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie
Rare	Angioedem, eritem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente	Artralgie
-----------	-----------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
---------------------	--

Investigații diagnostice

Frecvente	Hiperkaliemie
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice
Rare	Valoare redusă a hemoglobinei, valoare redusă a hematocritului, valori crescute ale creatininei sanguine

*Cazuri izolate de tulburare hepatică, cu simptome clinice și dovezi de laborator ale unei disfuncții hepatice mai marcate.

**Inclusiv un caz de „insuficiență hepatică fulminantă” raportată în experiența de după punerea pe piață, pentru care relația cauzală cu aliskirenul nu poate fi exclusă.

Descrierea anumitor reacții adverse:

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice și angioedemul.

În studiile clinice controlate, angioedemul și reacțiile de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu administrarea de placebo sau tratamentul cu comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflare a feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, incluzând blocante ale SRAA (IECA sau BRA).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de angioedem sau reacții similare angioedemului la administrarea concomitentă de aliskiren cu IECA și/sau BRA.

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți la respirație sau deglutiție, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflare a feței, extremităților, pleoapelor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice: în studiile clinice controlate, modificările relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de aliskiren. În studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi, aliskirenul nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu densitate lipoproteinică mare (HDL-C), asupra concentrațiilor plasmatice în condiții de repaus alimentar ale trigliceridelor și glucozei sau asupra concentrațiilor plasmatice ale acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: s-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte medicamente care acționează asupra SRAA, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi exacerbate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți: Pe baza datelor limitate privind siguranța, disponibile dintr-un studiu referitor la farmacocinetica tratamentului cu aliskiren, la 39 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-17 ani, se anticipează că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie similare celor observate la adulții hipertensivi. În ce privește alți blocați SRAA, cefaleea este o reacție adversă frecventă la copiii și adolescenții tratați cu aliskiren.

Amlodipină

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Somnolență, cefalee (mai ales la începutul tratamentului)
Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații
Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială
Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Disconfort abdominal, greață
Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, modificare a obiceiurilor intestinale (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (majoritatea caracteristice colestatizei)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Edem la nivelul gleznelor
Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, spasm muscular, dursalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Rasiurio. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, supresie a măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hipercalcemie
Frecvente	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravare a statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare	Depresie, tulburări de somn
------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare	Amețeli, cefalee, parestezie
------	------------------------------

Tulburări oculare

Rare	Afectare a acuității vizuale
Cu frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare	Aritmii cardiace
------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
-----------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare	Tulburări respiratorii (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
-------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, grețuri, vărsături
Rare	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare	Colestază intrahepatică, icter
------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivare a afecțiunii cutanate din cadrul lupusului eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare
--------------------------	------------------

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
--------------------------	--

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Impotență
-----------	-----------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută	Astenie, febră
--------------------------	----------------

Investigații diagnostice

Foarte frecvente	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride
Rare	Glicozurie

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai probabilă manifestare a supradozajului cu Rasitrio poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al combinației de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă.

La administrarea aliskirenului, cea mai probabilă manifestare a supradozajului poate fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

La administrarea amlodipinei, datele disponibile sugerează faptul că supradozajul marcat poate duce la vasodilatare periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, au fost raportate hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, incluzând șoc cu sfârșit letal.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleție electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratare, determinate de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate, asociate utilizării concomitente de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică la administrarea Rasitrio, trebuie inițiat un tratament de susținere.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic cauzată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri cardiovasculare active de susținere, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și evaluarea cu atenție a volemiei și a volumului de urină eliminat.

Un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații cu privire la utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu poate fi benefică pentru inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg s-a dovedit a reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă de proteine plasmatică în proporție mare, probabil că dializa nu va fi utilă.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (<2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai reninei; codul ATC C09XA54

Rasitrio combină trei substanțe active antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, amlodipina aparține clasei blocantelor canalelor de calciu și hidroclorotiazida aparține clasei diureticelor tiazidice. Când sunt combinate, efectele consolidate ale inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, vasodilatația mediată de canalele de calciu și eliminarea clorurii de sodiu duc la o reducere a tensiunii arteriale într-o măsură mai mare decât cea obținută în cazul administrării combinațiilor duble.

Combinatia aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida

La pacienții hipertensivi, administrarea Rasitrio o dată pe zi a dus la reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice, care s-au menținut pe întreaga durată a intervalului de administrare a dozelor de 24 de ore. Reducerea mai mare a tensiunii arteriale pentru Rasitrio comparativ cu oricare dintre combinațiile duble a fost observată la fiecare oră, incluzând primele ore ale dimineții, prin monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator, pe o perioadă de 24 de ore.

Rasitrio a fost studiat în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, activ-controlat, efectuat la 1181 de pacienți dintre care 773 au fost clasificați ca fiind moderat hipertensivi (msSBP 160-180 mmHg) și 408 clasificați ca sever hipertensivi (msSBP >180 mmHg) la data inițială. Un număr mare de pacienți au fost obezi (49%) și peste 14% din populația totală avea diabet zaharat. Pe durata primelor 4 săptămâni de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat combinația triplă de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308) sau combinații duble de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipină 150/5 mg (N=282) și amlodipină/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). După 4 săptămâni, pacienților li s-au administrat doze mai mari, mărite forțat, timp de alte 4 săptămâni de tratament dublu-orb, până la aliskiren/amlodipină/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipină 300/10 mg și amlodipină/HCTZ 10/25 mg.

În cadrul acestui studiu, Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a determinat reduceri medii ale tensiunii arteriale, semnificative din punct de vedere statistic, (sistolice/diastolice) față de valoarea inițială de 37,9/20,6 mmHg comparativ cu 31,4/18,0 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 30,8/17,0 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă. La pacienții cu hipertensiune arterială severă (TAS >180 mmHg), reducerea tensiunii arteriale față de valoarea inițială pentru Rasitrio, respectiv combinațiile duble, a fost de 49,5/22,5 mmHg comparativ cu 38,1/17,6 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 39,9/17,8 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg). În cadrul unui subgrup de 588 pacienți, în cadrul căruia pacienții cu vârsta peste 65 ani au fost slab reprezentați și pacienții cu vârstă peste 75 ani au fost foarte slab reprezentați, combinația de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă (300/10/25 mg) a dus la o reducere a tensiunii arteriale medii sistolice/diastolice cu 39,7/21,1 mmHg față de valoarea inițială comparativ cu 31,3/18,74 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/amlodipină (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg în cazul administrării combinației de aliskiren/hidroclorotiazidă (300/25 mg) și 29,2/16,4 mmHg în cazul administrării combinației de amlodipină/hidroclorotiazidă (10/25 mg) (subgrupul cuprinde pacienți fără valori aberante, definite ca diferența dintre valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 10 mmHg la valoarea inițială sau finală). Efectul Rasitrio a fost observat la numai o săptămână de la inițierea terapiei. Efectul de reducere a tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă a fost independent de vârstă, sex, rasă, indice al masei corporale și tulburări asociate cu obezitatea (sindrom metabolic și diabet zaharat).

Rasitrio a fost asociat cu o reducere semnificativă a activității plasmatică a reninei (APR) (-34%) față de valoarea inițială, în timp ce combinația dublă de amlodipină cu hidroclorotiazidă a crescut APR (+170%). În prezent, implicațiile clinice ale diferențelor de efect asupra APR nu sunt cunoscute.

În cadrul unui studiu de siguranță, deschis, cu durata de 28 până la 54 de săptămâni, eficacitatea a reprezentat criteriul de evaluare final secundar, iar Rasitrio administrat la o doză de 300/10/25 mg a dus la reduceri medii ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) cu 37,3/21,8 mmHg în intervalul de 28 până la 54 săptămâni de tratament. Eficacitatea Rasitrio a fost menținută într-un interval de un an de tratament, fără nicio dovadă a pierderii efectului.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, activ-controlat, cu durata de 36 de săptămâni, efectuat la pacienți vârstnici a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu aliskiren/HCTZ 300/25 mg (SBP ≥ 140 mmHg), s-a observat o reducere ulterioară semnificativă din punctul de vedere al TA la momentul de evaluare final din săptămâna 36 la pacienții cărora li s-a administrat Rasitrio la o doză de 300/10/25 mg (de la reduceri ale msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg în săptămâna 22 până la reduceri de 30,8/14,1 mmHg la momentul de evaluare final din săptămâna 36).

Rasitrio a fost administrat la peste 1155 de pacienți în cadrul studiilor clinice finalizate, incluzând 182 de pacienți la care a fost administrat timp de un an sau mai mult. Tratamentul cu Rasitrio a fost bine tolerat la doze de până la 300 mg/10 mg/25 mg, cu o incidență generală a reacțiilor adverse, similară combinațiilor duble corespondente, cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice. Incidența oricăror reacții adverse posibil legate de hipotensiunea arterială, în cadrul unui studiu controlat, pe termen scurt, a fost de 4,9% la administrarea Rasitrio față de până la 3,7% la administrarea combinațiilor duble. La pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani, incidența a fost de 10,2% la administrarea Rasitrio față de până la 5,4% la administrarea combinațiilor duble.

Incidența reacțiilor adverse nu a indicat nicio asociere cu sexul, vârsta (cu excepția hipotensiunii arteriale simptomatice), indice al masei corporale, rasă sau etnie. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Sunt disponibile date foarte limitate privind siguranța utilizării la pacienții cu vârsta de >75 ani sau la pacienții cu comorbidități cardiovasculare majore. Întreruperea tratamentului din cauza unei reacții adverse clinice a avut loc la 3,6% dintre pacienții tratați cu Rasitrio față de 2,4% la administrarea de aliskiren/amlodipină, 0,7% la administrarea de aliskiren/hidroclorotiazidă și 2,7% la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în cazul administrării orale.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte medicamente care inhibă SRAA (IECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskirenul a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de administrare a dozelor de 24 ore (cu menținerea beneficiului terapeutic în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. Aproximativ 85% până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Aliskiren a fost studiat la 1864 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu aliskiren au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, incluzând IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), aliskirenul a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru aliskiren adăugat la tratamentul cu diureticul hidroclorotiazidă, blocantul canalelor de calciu amlodipină și beta-blocantul atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Aliskiren a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, efectuat la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni concomitent cu o terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg, în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, demonstrând faptul că aliskirenul este non-inferior ramiprilului la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică fiind statistic semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea schemei terapeutice cu ramipril decât la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea schemei terapeutice cu aliskiren decât la administrarea schemei terapeutice cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni efectuat la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă și foarte vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (30%), aliskirenul administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a dus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) atunci când a fost comparat cu administrarea de placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea dozei de 300 mg aliskiren comparativ cu doza de 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate, atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

La pacienții tratați în studii clinice controlate nu au existat manifestări de hipotensiune arterială ca urmare a administrării primei doze și niciun efect asupra pulsului. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu aliskiren în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă ($<1\%$) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale, într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durata de 36 de săptămâni, care a inclus 820 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă ischemică, nu au fost detectate modificări ale remodelării ventriculare, conform evaluării după volumul sistolic ventricular stâng final, la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo, acestea fiind adăugate la tratamentul de fond.

Incidențele combinate ale deceselor de cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată, au fost similare în grupul la care s-a administrat aliskiren și în grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren a existat o incidență semnificativ mai mare de hiperkalemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG <60 ml/min și $1,73$ m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,11 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 1,00, 1,23, bilateral $p=0,05$). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo (37,9% comparativ cu 30,2%). Mai ales, s-a observat o creștere a incidenței disfuncției renale (14,0% comparativ cu 12,1%), hiperkaliemie (38,9% comparativ cu 28,8%), reacții asociate hipotensiunii arteriale (19,7% comparativ cu 16,2%) și accidentelor vasculare cerebrale care reprezintă criterii finale (3,4% comparativ cu 2,6%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

În prezent, nu se cunosc efectele aliskirenului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Pentru aliskiren, nu sunt disponibile date privind eficacitatea pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Rasitrio inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirineice cât și cele non-dihidropirineice.

Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice, pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal efectiv, fără modificarea ratei de filtrare glomerulară sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dp/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ atunci când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu influențează funcția nodului sinoatrial sau conducerea atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografeiei.

Amlodipina a demonstrat efecte clinice benefice la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiace și mortalității ulterioare.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, incluzând: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul final principal de evaluare între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este, în principal, tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal, ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, influențând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: cresc în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reduc volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rasitrio la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia de aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a unui comprimat cu combinație fixă de aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse pentru aliskiren în maximum 1-2 ore, pentru amlodipină în maximum 8 ore și pentru hidroclorotiazidă în maximum 2-3 ore. Viteza și gradul absorbției aliskirenului, amlodipinei și hidroclorotiazidei după administrarea unui comprimat în doză fixă sunt similare celor aferente administrării în forme individuale de dozare.

Rezultatele provenite dintr-un studiu privind efectele alimentelor, utilizând o masă standard cu conținut ridicat de grăsimi, cu administrarea de comprimate în combinație fixă de 300/10/25 mg, au evidențiat faptul că alimentele reduc viteza și gradul absorbției aliskirenului din compoziția comprimatelor cu combinație fixă, într-o măsură similară cu cea observată în cazul administrării aliskirenului în monoterapie. Alimentele nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei sau hidroclorotiazidei din compoziția comprimatului cu combinație fixă.

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. La starea de echilibru, mesele cu conținut scăzut de lipide scad C_{max} cu 76% și ASC_{0-tau} cu 67% la pacienții hipertensivi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de substanță nemetabolizată în materiile fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Linearitate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a dus la o creștere de aproximativ 2,3 ori a ASC și de 2,6 ori a C_{max} . La starea de echilibru, non-linearitatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu privind farmacocinetica tratamentului cu aliskiren la 39 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), cărora li s-au administrat doze de 2 mg/kg sau 6 mg/kg aliskiren sub formă de granule (3,125 mg/comprimat), parametrii farmacocinetici au fost similari parametrilor caracteristici adulților. Datele disponibile nu au sugerat faptul că vârsta, masa corporală sau sexul au efecte semnificative asupra expunerii sistemice la aliskiren (vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Absorbție

În cazul administrării orale a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi, în urină excretându-se 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatic la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile.

Linearitate

Amlodipina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor terapeutice de 5 mg și 10 mg.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă (T_{max} aproximativ 2 ore).

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatic (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei în cazul modificării dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină sub formă nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Linearitate

Creșterea ASC medii este liniară și proporțională cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Rasitrio este un tratament antihipertensiv eficace, cu o singură administrare pe zi, la pacienți adulți, indiferent de sex, vârstă, indice al masei corporale și etnie.

Insuficiență renală

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Rasitrio este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($RFG < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și $C_{\max}$ relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și la starea de echilibru. Aceste modificări observate nu s-au corelat, însă, cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aliskirenul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). Administrarea concomitentă a aliskirenului cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a $C_{\max}$ de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală.

Așa cum este de așteptat în cazul unei substanțe care este eliminată aproape în exclusivitate pe cale renală, funcția renală are un efect pronunțat asupra cineticii hidroclorotiazidei. În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC.

Insuficiență hepatică

Rasitrio este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. Prin urmare, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date privind expunerea sistemică după administrarea Rasitrio la pacienții vârstnici. Când este administrat în monoterapie, ASC a aliskirenului la subiecții vârstnici (>65 ani) este cu 50% mai mare decât la subiecții tineri. Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la pacienții tineri și cei vârstnici. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, conducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Prin urmare, se recomandă precauție specială la administrarea Rasitrio la pacienți cu vârsta de 65 și peste această vârstă și precauție extremă la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1)

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși. Nu există date specifice privind efectul hidroclorotiazidei la pacienți vârstnici.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Rasitrio nu a fost investigată. A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la nivel populațional, la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-au administrat doze de amlodipină între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral specific (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră respectiv de 27,4 l/oră la pacienți de sex masculin și de 16,4 l/oră respectiv 21,3 l/oră la pacienți de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate a expunerii în rândul indivizilor. Datele raportate la copii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicologia Rasitrio administrat în monoterapie deoarece aceste studii au fost efectuate pentru componentele individuale.

Profilurile de toxicitate privind combinațiile de aliskiren/hidroclorotiazidă și aliskiren/amlodipină au fost bine caracterizate în studiile clinice. Ambele combinații au fost, în general, bine tolerate la șobolani. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea orală, cu durată de 2 și 13 săptămâni, au fost conforme cu cele privind toxicitatea componentelor individuale.

Aliskiren

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din materiile fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât cele obținute în cazul administrării dozei de 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au determinat expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției sistemului nervos central, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

Amlodipină

Datele de siguranță pentru amlodipină sunt bine stabilite atât clinic, cât și non-clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a obține doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale acestui medicament la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Hidroclorotiazidă

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Hidroclorotiazida nu are efecte adverse asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor de orice sex, aceste specii fiind expuse prin dietă la doze de până la 100, respectiv 4 mg/kg și zi, înainte de împerechere și pe durata gestației. Aceste doze de hidroclorotiazidă administrate la șoareci și șobolani reprezintă o doză de 19, respectiv 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². (Calculul presupune o doză orală de 25 mg/zi și un pacient de 60 kg.)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
2 ani

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:
18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu calendar din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:
Ambalaj unic conținând 14, 28, 56, 98 comprimate

Blistere din PVC–policlorotrifluoroetilen (PCTFE)/Al:

Ambalaj unic conținând 30, 90 comprimate

Ambalaj doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând 56x1 comprimat

Ambalaje colective doză unică (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate) conținând
98x1 comprimat (2 ambalaje de câte 49x1)

Blistere cu calendar din PA-Al-PVC/Al:

Ambalaj unic conținând 14, 28, 56 comprimate

Ambalaje colective conținând 98 comprimate (2 ambalaje de câte 49)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/049-060

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP va depune raportul final al studiului ALTITUDE, incluzând faza de extensie privind siguranța, cu durată de 1 an, care acoperă rezultatele fazei active de tratament relevantă pentru două date diferite de centralizare.	31 octombrie 2013

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNUI AMBALAJ UNIC/CUTIE A UNEI UNITĂȚI COMERCIALE (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 150 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/001	14 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/002	28 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/003	30 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/007	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)
EU/1/11/730/005	90 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJ COLECTIV DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 150 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 de comprimate.
Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.

Nu se vor comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/012

98 comprimate (2x49, blistere din PI-Al-PVC)

EU/1/11/730/008

98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE COLECTIVE DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 150 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49x1) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/012	98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCFEE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (CALENDAR) (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNUI AMBALAJ UNIC/CUTIE A UNEI UNITĂȚI COMERCIALE (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/013	14 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/014	28 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/015	30 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/019	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)
EU/1/11/730/017	90 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJ COLECTIV DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 de comprimate.
Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.

Nu se vor comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/024

98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)

EU/1/11/730/020

98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE COLECTIVE DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49x1) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/024	98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCFEE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (CALENDAR) (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNUI AMBALAJ UNIC/CUTIE A UNEI UNITĂȚI COMERCIALE (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CAILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/025	14 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/026	28 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/027	30 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/031	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)
EU/1/11/730/029	90 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJ COLECTIV DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 de comprimate.
Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.

Nu se vor comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/036

98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)

EU/1/11/730/032

98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE COLECTIVE DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49x1) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/036	98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCFEE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (CALENDAR) (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE A UNUI AMBALAJ UNIC/CUTIE A UNEI UNITĂȚI COMERCIALE (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CAILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/037	14 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/038	28 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/039	30 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/043	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)
EU/1/11/730/041	90 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJ COLECTIV DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 de comprimate.
Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.

Nu se vor comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/048

98 comprimate (2x49, blistere din PI-Al-PVC)

EU/1/11/730/044

98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE COLECTIVE DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49x1) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/048	98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCFEE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (CALENDAR) (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A UNUI AMBALAJ UNIC/CUTIE A UNEI UNITĂȚI COMERCIALE (blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/049	14 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/050	28 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/051	30 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 comprimate (blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/055	56 comprimate (blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)
EU/1/11/730/053	90 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 comprimate (blistere din PVC-PCTFE)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJ COLECTIV DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49 de comprimate.
Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 2 ambalaje, fiecare conținând 49x1 comprimat.

Nu se vor comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/060

98 comprimate (2x49, blistere din PI-Al-PVC)

EU/1/11/730/056

98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCTFE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE COLECTIVE DE 98 comprimate (2 ambalaje a 49 comprimate filmate) – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 300 mg aliskiren (sub formă de aliskiren hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de amlodipină besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49) comprimate.
Ambalaj colectiv conținând 98 (2 ambalaje a 49x1) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/730/060	98 comprimate (2x49, blistere din PA-Al-PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimate (2x49x1, blistere din PVC-PCFEE pentru eliberarea unei unități dozate unice)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (CALENDAR) (PVC-PCTFE/Al SAU PA-Al-PVC/Al)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio
3. Cum să utilizați Rasitrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasitrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează

Ce este Rasitrio

Rasitrio conține trei substanțe active, numite aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială).

- Aliskiren este o substanță care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de renină. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește eliminarea de urină, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la valori normale reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce este utilizat Rasitrio

Rasitrio este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la pacienții adulți care au deja tensiunea arterială controlată cu aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate ca medicamente separate. Astfel, acești pacienți pot beneficia de administrarea unui comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio

Nu luați Rasitrio

- dacă sunteți alergic la aliskiren, la amlodipină, la alte derivate de dihidropiridină (cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu), hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu luați Rasitrio și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren,
 - angioedem ereditar,
 - angioedem fără cauză cunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Rasitrio și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă aveți probleme grave ale ficatului.
 - dacă aveți probleme grave ale rinichilor.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - în cazul în care concentrația de potasiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - în cazul în care concentrația de sodiu din sânge este prea mică.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric la nivelul articulațiilor).
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - ciclosporină (un medicament utilizat în transplant, pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul bătăilor inimii).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
 - dacă ați avut un tip de șoc, incluzând șoc cardiogen.
 - dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică).
 - dacă aveți insuficiență cardiacă, după un infarct miocardic acut.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rasitrio și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă ați prezentat angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasitrio și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.
- dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat în timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme grave ale rinichilor (de exemplu, aveți nevoie de dializă), inclusiv dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau prezentați îngustarea sau blocarea arterelor care irigă rinichii cu sânge.

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasitrio este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă aveți probleme ale ficatului (funcție hepatică afectată).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți valori mari ale concentrațiilor colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți alergii sau astm bronșic.
- dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți vârsta de 65 ani sau mai mult (vezi secțiunea Vârstnici (65 ani sau peste) de mai jos).
- dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, stare de neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune, tensiune arterială mică, volum redus de urină, greață, vărsături sau bătăi ale inimii anormal de accelerate, care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Rasitrio).
- dacă aveți reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele după expunerea la soare.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Rasitrio, putând duce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu al sarcinii (vezi punctul Sarcina).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Vârstnici

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, pentru că puteți fi mai susceptibil la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică (vezi pct. 4 privind reacțiile adverse posibile). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Rasitrio este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai frecvent tensiunea arterială.

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasitrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu luați Rasitrio și discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita rejețul organului transplantat și, de asemenea, în tratamentul altor afecțiuni, de exemplu artrită reumatoidă sau dermatită atopică).
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru a trata infecțiile fungice).
 - chinidină (un medicament utilizat pentru corectarea ritmului inimii).
 - una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină.
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbinoxolona, amfotericina sau penicilina G.
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari, inclusiv metildopa.
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină.
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al bătailor inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul bătailor inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină care sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului anormal al bătailor inimii.
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale concentrațiilor de colesterol din sânge.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul unui anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea).
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină).
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor.
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție.
- medicamente folosite pentru reducerea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2) (utilizate, mai ales, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani).
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor inimii.
- ritonavir, un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale.
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie).
- unele laxative.
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol.
- digoxină sau alte glicozide digitale (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii).

- vitamina D și săruri de calciu.
- una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii.
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, cum sunt metformina sau insulina).
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida.
- steroizi.
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă.
- medicamente pentru tratamentul artritei.
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerăției și inflamației esofagiene (de exemplu, carbenoxolon).
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor).
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosit și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși).
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratamentul unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm bronșic, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie).
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge).
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri).
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică).

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul, amfotericina sau penicilina G.

Rasitrio împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Din cauza hidroclorotiazidei conținute de Rasitrio, în cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să prezentați o senzație accentuată de amețală la ridicarea în picioare, mai ales când vă ridicați din poziție șezândă.

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasitrio). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasitrio înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasitrio. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasitrio nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Rasitrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să luați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Dacă luați mai mult Rasitrio decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasitrio, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasitrio

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare, la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor, la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament, exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate pentru Rasitrio sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețeli
- tensiune arterială mică
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem periferic).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții la începutul tratamentului dumneavoastră:

Leșinul și/sau starea de confuzie legate de tensiunea arterială mică pot să apară la începutul tratamentului cu Rasitrio. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste sunt mai susceptibili la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică. În studiile clinice, tensiunea arterială mică a apărut mai frecvent la pacienții cărora li se administra Rasitrio decât la cei cărora li se administrau numai combinații duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă (vezi pct. 2).

Următoarele reacții adverse, posibil grave, au fost raportate la administrarea de medicamente care conțin numai aliskiren, amlodipină sau hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirație, amețeli.
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (semne ale unei tulburări a ficatului).

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau al angioedemului – vezi reacții adverse „Rare” de mai jos)
- tulburări ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă
- palpitații
- tuse
- mâncărimi, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- angioedem (simptome care includ dificultăți la respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem).

Amlodipină

La pacienții cărora li s-a administrat numai amlodipină, au fost raportate următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- somnolență
- ameți
- durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
- bufeuri
- durere abdominală
- greață
- umflare a gleznelor
- umflare
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- insomnie
- dispoziție oscilantă (incluzând anxietate)
- depresie
- tremor
- perturbări ale simțului gustativ
- pierdere bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeli
- tulburare de vedere (incluzând vedere dublă)
- țiuit în urechi
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (incluzând diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- cădere a părului
- pete roșii pe piele
- modificări de culoare ale pielii
- transpirație excesivă
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele generalizată
- dureri articulare
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă

- urinare frecventă
- impotență
- mărire a sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- luare în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr mic al globulelor albe și plachetelor din sânge
- reacție alergică, cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli
- valori mari ale concentrațiilor de zahăr din sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeli sau furnicăături, cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- tuse
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamare a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea împreună cu îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină închisă la culoare
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- angioedem (dificultate la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
- reacție pe piele cu înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii; piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de descuamarea pielii; erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră
- umflare, mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creștere a concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu în sânge
- concentrații scăzute de sodiu în sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scădere a poftei de mâncare
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și alte tipuri de erupții pe piele
- incapacitate de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravare a statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- durere de cap
- furișări sau amorțeală
- tulburări la nivelul ochilor
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare
- prezență de zahăr în urină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- febră, durere de gât sau ulcerații la nivelul gurii, infecții mai frecvente (absență sau număr scăzut de globule albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerăuită, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, afte, dificultate la respirație sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonie și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
- erupție pe piele la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamare a vaselor de sânge cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care constă în erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- slăbiciune
- învinetire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală de piele severă care constă în erupție trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariție de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (eritem polimorf)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut marcat (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasitrio.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rasitrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra Rasitrio comprimate în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasitrio

- Fiecare comprimat Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Rasitrio și conținutul ambalajului

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate sunt de culoare alb-violetă, ovale, marcate cu „YIY” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56, 98 comprimate în blistere cu calendar.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de 49) în blistere cu calendar.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 30 sau 90 comprimate în blistere.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 56x1 comprimat în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98x1 comprimat (2 ambalaje de 49x1) în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio
3. Cum să utilizați Rasitrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasitrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează

Ce este Rasitrio

Rasitrio conține trei substanțe active, numite aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială).

- Aliskiren este o substanță care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de renină. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește eliminarea de urină, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la valori normale reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce este utilizat Rasitrio

Rasitrio este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la pacienții adulți care au deja tensiunea arterială controlată cu aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate ca medicamente separate. Astfel, acești pacienți pot beneficia de administrarea unui comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio

Nu luați Rasitrio

- dacă sunteți alergic la aliskiren, la amlodipină, la alte derivate de dihidropiridină (cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu), hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu luați Rasitrio și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren,
 - angioedem ereditar,
 - angioedem fără cauză cunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Rasitrio și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă aveți probleme grave ale ficatului.
 - dacă aveți probleme grave ale rinichilor.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - în cazul în care concentrația de potasiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - în cazul în care concentrația de sodiu din sânge este prea mică.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric la nivelul articulațiilor).
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - ciclosporină (un medicament utilizat în transplant, pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul bătăilor inimii).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
 - dacă ați avut un tip de șoc, incluzând șoc cardiogen.
 - dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică).
 - dacă aveți insuficiență cardiacă, după un infarct miocardic acut.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rasitrio și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă ați prezentat angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasitrio și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.
- dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat în timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme grave ale rinichilor (de exemplu, aveți nevoie de dializă), inclusiv dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau prezentați îngustarea sau blocarea arterelor care irigă rinichii cu sânge.

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasitrio este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă aveți probleme ale ficatului (funcție hepatică afectată).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți valori mari ale concentrațiilor colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți alergii sau astm bronșic.
- dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți vârsta de 65 ani sau mai mult (vezi secțiunea Vârstnici (65 ani sau peste) de mai jos).
- dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, stare de neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune, tensiune arterială mică, volum redus de urină, greață, vărsături sau bătăi ale inimii anormal de accelerate, care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Rasitrio).
- dacă aveți reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele după expunerea la soare.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Rasitrio, putând duce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu al sarcinii (vezi punctul Sarcina).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Vârstnici

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, pentru că puteți fi mai susceptibil la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică (vezi pct. 4 privind reacțiile adverse posibile). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Rasitrio este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai frecvent tensiunea arterială.

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasitrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu luați Rasitrio și discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita rejetul organului transplantat și, de asemenea, în tratamentul altor afecțiuni, de exemplu artrită reumatoidă sau dermatită atopică).
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru a trata infecțiile fungice).
 - chinidină (un medicament utilizat pentru corectarea ritmului inimii).
 - una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină.
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbinoxolona, amfotericina sau penicilina G.
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari, inclusiv metildopa.
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină.
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al bătailor inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul bătailor inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină care sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului anormal al bătailor inimii.
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale concentrațiilor de colesterol din sânge.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul unui anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea).
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepressivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină).
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor.
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție.
- medicamente folosite pentru reducerea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2) (utilizate, mai ales, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani).
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor inimii.
- ritonavir, un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale.
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie).
- unele laxative.
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol.
- digoxină sau alte glicozide digitale (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii).

- vitamina D și săruri de calciu.
- una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii.
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, cum sunt metformina sau insulina).
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida.
- steroizi.
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă.
- medicamente pentru tratamentul artritei.
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerăției și inflamației esofagiene (de exemplu, carbenoxolon).
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor).
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosit și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși).
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratamentul unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm bronșic, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie).
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge).
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri).
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică).

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul, amfotericina sau penicilina G.

Rasitrio împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Din cauza hidroclorotiazidei conținute de Rasitrio, în cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să prezentați o senzație accentuată de amețală la ridicarea în picioare, mai ales când vă ridicați din poziție șezândă.

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasitrio). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasitrio înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasitrio. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasitrio nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Rasitrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să luați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Dacă luați mai mult Rasitrio decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasitrio, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasitrio

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare, la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor, la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament, exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate pentru Rasitrio sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețeli
- tensiune arterială mică
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem periferic).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții la începutul tratamentului dumneavoastră:

Leșinul și/sau starea de confuzie legate de tensiunea arterială mică pot să apară la începutul tratamentului cu Rasitrio. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste sunt mai susceptibili la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică. În studiile clinice, tensiunea arterială mică a apărut mai frecvent la pacienții cărora li se administra Rasitrio decât la cei cărora li se administrau numai combinații duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă (vezi pct. 2).

Următoarele reacții adverse, posibil grave, au fost raportate la administrarea de medicamente care conțin numai aliskiren, amlodipină sau hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirație, amețeli.
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (semne ale unei tulburări a ficatului).

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau al angioedemului – vezi reacții adverse „Rare” de mai jos)
- tulburări ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă
- palpitații
- tuse
- mâncărimi, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- angioedem (simptome care includ dificultăți la respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem).

Amlodipină

La pacienții cărora li s-a administrat numai amlodipină, au fost raportate următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- somnolență
- ameți
- durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
- bufeuri
- durere abdominală
- greață
- umflare a gleznelor
- umflare
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- insomnie
- dispoziție oscilantă (incluzând anxietate)
- depresie
- tremor
- perturbări ale simțului gustativ
- pierdere bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeli
- tulburare de vedere (incluzând vedere dublă)
- țiuit în urechi
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (incluzând diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- cădere a părului
- pete roșii pe piele
- modificări de culoare ale pielii
- transpirație excesivă
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele generalizată
- dureri articulare
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă

- urinare frecventă
- impotență
- mărire a sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- luare în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr mic al globulelor albe și plachetelor din sânge
- reacție alergică, cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli
- valori mari ale concentrațiilor de zahăr din sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeli sau furnicături, cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- tuse
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamare a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea împreună cu îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină închisă la culoare
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- angioedem (dificultate la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
- reacție pe piele cu înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii; piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de descuamarea pielii; erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră
- umflare, mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creștere a concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu în sânge
- concentrații scăzute de sodiu în sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scădere a poftei de mâncare
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și alte tipuri de erupții pe piele
- incapacitate de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravare a statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- durere de cap
- furișuri sau amorțeală
- tulburări la nivelul ochilor
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare
- prezență de zahăr în urină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- febră, durere de gât sau ulcerații la nivelul gurii, infecții mai frecvente (absență sau număr scăzut de globule albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerătată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, afte, dificultate la respirație sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
- erupție pe piele la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamare a vaselor de sânge cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care constă în erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- slăbiciune
- învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală de piele severă care constă în erupție trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariție de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (eritem polimorf)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut marcat (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasitrio.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rasitrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra Rasitrio comprimate în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasitrio

- Fiecare comprimat Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Rasitrio și conținutul ambalajului

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate sunt de culoare roz pal, ovale, marcate cu „LIL” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56, 98 comprimate în blistere cu calendar.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de 49) în blistere cu calendar.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 30 sau 90 comprimate în blistere.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 56x1 comprimat în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98x1 comprimat (2 ambalaje de 49x1) în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio
3. Cum să utilizați Rasitrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasitrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează

Ce este Rasitrio

Rasitrio conține trei substanțe active, numite aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială).

- Aliskiren este o substanță care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de renină. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește eliminarea de urină, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la valori normale reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce este utilizat Rasitrio

Rasitrio este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la pacienții adulți care au deja tensiunea arterială controlată cu aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate ca medicamente separate. Astfel, acești pacienți pot beneficia de administrarea unui comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio

Nu luați Rasitrio

- dacă sunteți alergic la aliskiren, la amlodipină, la alte derivate de dihidropiridină (cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu), hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu luați Rasitrio și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren,
 - angioedem ereditar,
 - angioedem fără cauză cunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Rasitrio și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă aveți probleme grave ale ficatului.
 - dacă aveți probleme grave ale rinichilor.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - în cazul în care concentrația de potasiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - în cazul în care concentrația de sodiu din sânge este prea mică.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric la nivelul articulațiilor).
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - ciclosporină (un medicament utilizat în transplant, pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul bătăilor inimii).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
 - dacă ați avut un tip de șoc, incluzând șoc cardiogen.
 - dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică).
 - dacă aveți insuficiență cardiacă, după un infarct miocardic acut.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rasitrio și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă ați prezentat angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasitrio și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.
- dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat în timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme grave ale rinichilor (de exemplu, aveți nevoie de dializă), inclusiv dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau prezentați îngustarea sau blocarea arterelor care irigă rinichii cu sânge.

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasitrio este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă aveți probleme ale ficatului (funcție hepatică afectată).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți valori mari ale concentrațiilor colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți alergii sau astm bronșic.
- dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți vârsta de 65 ani sau mai mult (vezi secțiunea Vârstnici (65 ani sau peste) de mai jos).
- dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, stare de neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune, tensiune arterială mică, volum redus de urină, greață, vărsături sau bătăi ale inimii anormal de accelerate, care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Rasitrio).
- dacă aveți reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele după expunerea la soare.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Rasitrio, putând duce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu al sarcinii (vezi punctul Sarcina).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Vârstnici

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, pentru că puteți fi mai susceptibil la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică (vezi pct. 4 privind reacțiile adverse posibile). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Rasitrio este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai frecvent tensiunea arterială.

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasitrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu luați Rasitrio și discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita rejetul organului transplantat și, de asemenea, în tratamentul altor afecțiuni, de exemplu artrită reumatoidă sau dermatită atopică).
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru a trata infecțiile fungice).
 - chinidină (un medicament utilizat pentru corectarea ritmului inimii).
 - una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină.
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbinoxolona, amfotericina sau penicilina G.
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari, inclusiv metildopa.
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină.
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al bătailor inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul bătailor inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină care sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului anormal al bătailor inimii.
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale concentrațiilor de colesterol din sânge.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul unui anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea).
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină).
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor.
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție.
- medicamente folosite pentru reducerea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2) (utilizate, mai ales, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani).
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor inimii.
- ritonavir, un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale.
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie).
- unele laxative.
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol.
- digoxină sau alte glicozide digitale (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii).

- vitamina D și săruri de calciu.
- una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii.
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, cum sunt metformina sau insulina).
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida.
- steroizi.
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă.
- medicamente pentru tratamentul artritei.
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerăției și inflamației esofagiene (de exemplu, carbenoxolon).
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor).
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosit și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși).
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratamentul unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm bronșic, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie).
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge).
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri).
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică).

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul, amfotericina sau penicilina G.

Rasitrio împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Din cauza hidroclorotiazidei conținute de Rasitrio, în cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să prezentați o senzație accentuată de amețală la ridicarea în picioare, mai ales când vă ridicați din poziție șezândă.

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasitrio). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasitrio înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasitrio. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasitrio nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Rasitrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să luați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Dacă luați mai mult Rasitrio decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasitrio, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasitrio

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare, la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor, la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament, exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate pentru Rasitrio sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețeli
- tensiune arterială mică
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem periferic).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții la începutul tratamentului dumneavoastră:

Leșinul și/sau starea de confuzie legate de tensiunea arterială mică pot să apară la începutul tratamentului cu Rasitrio. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste sunt mai susceptibili la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică. În studiile clinice, tensiunea arterială mică a apărut mai frecvent la pacienții cărora li se administra Rasitrio decât la cei cărora li se administrau numai combinații duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă (vezi pct. 2).

Următoarele reacții adverse, posibil grave, au fost raportate la administrarea de medicamente care conțin numai aliskiren, amlodipină sau hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirație, amețeli.
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (semne ale unei tulburări a ficatului).

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau al angioedemului – vezi reacții adverse „Rare” de mai jos)
- tulburări ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă
- palpitații
- tuse
- mâncărimi, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- angioedem (simptome care includ dificultăți la respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem).

Amlodipină

La pacienții cărora li s-a administrat numai amlodipină, au fost raportate următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- somnolență
- ameți
- durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
- bufeuri
- durere abdominală
- greață
- umflare a gleznelor
- umflare
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- insomnie
- dispoziție oscilantă (incluzând anxietate)
- depresie
- tremor
- perturbări ale simțului gustativ
- pierdere bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeli
- tulburare de vedere (incluzând vedere dublă)
- țuit în urechi
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (incluzând diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- cădere a părului
- pete roșii pe piele
- modificări de culoare ale pielii
- transpirație excesivă
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele generalizată
- dureri articulare
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă

- urinare frecventă
- impotență
- mărire a sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- luare în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr mic al globulelor albe și plachetelor din sânge
- reacție alergică, cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli
- valori mari ale concentrațiilor de zahăr din sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeli sau furnicături, cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- tuse
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamare a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea împreună cu îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină închisă la culoare
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- angioedem (dificultate la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
- reacție pe piele cu înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii; piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de descuamarea pielii; erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră
- umflare, mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creștere a concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu în sânge
- concentrații scăzute de sodiu în sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scădere a poftei de mâncare
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și alte tipuri de erupții pe piele
- incapacitate de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravare a statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- durere de cap
- furișări sau amorțeală
- tulburări la nivelul ochilor
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare
- prezență de zahăr în urină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- febră, durere de gât sau ulcerații la nivelul gurii, infecții mai frecvente (absență sau număr scăzut de globule albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerăuită, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, afte, dificultate la respirație sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
- erupție pe piele la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamare a vaselor de sânge cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care constă în erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- slăbiciune
- învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală de piele severă care constă în erupție trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariție de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (eritem polimorf)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut marcat (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasitrio.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rasitrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra Rasitrio comprimate în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasitrio

- Fiecare comprimat Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat), 5 mg amlodipină (sub formă de besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rasitrio și conținutul ambalajului

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate sunt de culoare portocaliu-maro deschis, ovale, marcate cu „OIO” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56, 98 comprimate în blistere cu calendar.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de 49) în blistere cu calendar.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 30 sau 90 comprimate în blistere.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 56x1 comprimat în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98x1 comprimat (2 ambalaje de 49x1) în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio
3. Cum să utilizați Rasitrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasitrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează

Ce este Rasitrio

Rasitrio conține trei substanțe active, numite aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială).

- Aliskiren este o substanță care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de renină. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește eliminarea de urină, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la valori normale reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce este utilizat Rasitrio

Rasitrio este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la pacienții adulți care au deja tensiunea arterială controlată cu aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate ca medicamente separate. Astfel, acești pacienți pot beneficia de administrarea unui comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio

Nu luați Rasitrio

- dacă sunteți alergic la aliskiren, la amlodipină, la alte derivate de dihidropiridină (cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu), hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu luați Rasitrio și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren,
 - angioedem ereditar,
 - angioedem fără cauză cunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Rasitrio și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă aveți probleme grave ale ficatului.
 - dacă aveți probleme grave ale rinichilor.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - în cazul în care concentrația de potasiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - în cazul în care concentrația de sodiu din sânge este prea mică.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric la nivelul articulațiilor).
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - ciclosporină (un medicament utilizat în transplant, pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul bătăilor inimii).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
 - dacă ați avut un tip de șoc, incluzând șoc cardiogen.
 - dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică).
 - dacă aveți insuficiență cardiacă, după un infarct miocardic acut.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rasitrio și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă ați prezentat angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasitrio și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.
- dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat în timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme grave ale rinichilor (de exemplu, aveți nevoie de dializă), inclusiv dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau prezentați îngustarea sau blocarea arterelor care irigă rinichii cu sânge.

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasitrio este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă aveți probleme ale ficatului (funcție hepatică afectată).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți valori mari ale concentrațiilor colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți alergii sau astm bronșic.
- dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți vârsta de 65 ani sau mai mult (vezi secțiunea Vârstnici (65 ani sau peste) de mai jos).
- dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, stare de neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune, tensiune arterială mică, volum redus de urină, greață, vărsături sau bătăi ale inimii anormal de accelerate, care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Rasitrio).
- dacă aveți reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele după expunerea la soare.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Rasitrio, putând duce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu al sarcinii (vezi punctul Sarcina).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Vârstnici

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, pentru că puteți fi mai susceptibil la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică (vezi pct. 4 privind reacțiile adverse posibile). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Rasitrio este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai frecvent tensiunea arterială.

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasitrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu luați Rasitrio și discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita rejețul organului transplantat și, de asemenea, în tratamentul altor afecțiuni, de exemplu artrită reumatoidă sau dermatită atopică).
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru a trata infecțiile fungice).
 - chinidină (un medicament utilizat pentru corectarea ritmului inimii).
 - una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină.
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbinoxolona, amfotericina sau penicilina G.
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari, inclusiv metildopa.
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină.
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al bătailor inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul bătailor inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină care sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului anormal al bătailor inimii.
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale concentrațiilor de colesterol din sânge.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul unui anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea).
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepressivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină).
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor.
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție.
- medicamente folosite pentru reducerea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2) (utilizate, mai ales, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani).
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor inimii.
- ritonavir, un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale.
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie).
- unele laxative.
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol.
- digoxină sau alte glicozide digitale (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii).

- vitamina D și săruri de calciu.
- una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii.
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, cum sunt metformina sau insulina).
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida.
- steroizi.
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosfamidă.
- medicamente pentru tratamentul artritei.
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerăției și inflamației esofagiene (de exemplu, carbenoxolon).
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor).
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosit și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși).
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratamentul unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm bronșic, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie).
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge).
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri).
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică).

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul, amfotericina sau penicilina G.

Rasitrio împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Din cauza hidroclorotiazidei conținute de Rasitrio, în cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să prezentați o senzație accentuată de amețală la ridicarea în picioare, mai ales când vă ridicați din poziție șezândă.

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasitrio). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasitrio înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasitrio. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasitrio nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Rasitrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să luați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Dacă luați mai mult Rasitrio decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasitrio, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasitrio

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare, la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor, la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament, exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate pentru Rasitrio sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețeli
- tensiune arterială mică
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem periferic).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții la începutul tratamentului dumneavoastră:

Leșinul și/sau starea de confuzie legate de tensiunea arterială mică pot să apară la începutul tratamentului cu Rasitrio. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste sunt mai susceptibili la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică. În studiile clinice, tensiunea arterială mică a apărut mai frecvent la pacienții cărora li se administra Rasitrio decât la cei cărora li se administrau numai combinații duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă (vezi pct. 2).

Următoarele reacții adverse, posibil grave, au fost raportate la administrarea de medicamente care conțin numai aliskiren, amlodipină sau hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirație, amețeli.
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (semne ale unei tulburări a ficatului).

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau al angioedemului – vezi reacții adverse „Rare” de mai jos)
- tulburări ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descuamarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă
- palpitații
- tuse
- mâncărimi, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- angioedem (simptome care includ dificultăți la respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem).

Amlodipină

La pacienții cărora li s-a administrat numai amlodipină, au fost raportate următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- somnolență
- ameți
- durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
- bufeuri
- durere abdominală
- greață
- umflare a gleznelor
- umflare
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- insomnie
- dispoziție oscilantă (incluzând anxietate)
- depresie
- tremor
- perturbări ale simțului gustativ
- pierdere bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeli
- tulburare de vedere (incluzând vedere dublă)
- țiuț în urechi
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (incluzând diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- cădere a părului
- pete roșii pe piele
- modificări de culoare ale pielii
- transpirație excesivă
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele generalizată
- dureri articulare
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă

- urinare frecventă
- impotență
- mărire a sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- luare în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr mic al globulelor albe și plachetelor din sânge
- reacție alergică, cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli
- valori mari ale concentrațiilor de zahăr din sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeli sau furnicăături, cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- tuse
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamare a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea împreună cu îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină închisă la culoare
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- angioedem (dificultate la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
- reacție pe piele cu înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii; piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de descuamarea pielii; erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră
- umflare, mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creștere a concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu în sânge
- concentrații scăzute de sodiu în sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scădere a poftei de mâncare
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și alte tipuri de erupții pe piele
- incapacitate de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravare a statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- durere de cap
- furișări sau amorțeală
- tulburări la nivelul ochilor
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare
- prezență de zahăr în urină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- febră, durere de gât sau ulcerații la nivelul gurii, infecții mai frecvente (absență sau număr scăzut de globule albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, afte, dificultate la respirație sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
- erupție pe piele la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamare a vaselor de sânge cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care constă în erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- slăbiciune
- învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală de piele severă care constă în erupție trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariție de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (eritem polimorf)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut marcat (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasitrio.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rasitrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra Rasitrio comprimate în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasitrio

- Fiecare comprimat Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de besilat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Rasitrio și conținutul ambalajului

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate sunt de culoare roșu deschis, ovale, marcate cu „UIU” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56, 98 comprimate în blistere cu calendar.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de 49) în blistere cu calendar.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 30 sau 90 comprimate în blistere.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 56x1 comprimat în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98x1 comprimat (2 ambalaje de 49x1) în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/amlodipină/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio
3. Cum să utilizați Rasitrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rasitrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rasitrio și pentru ce se utilizează

Ce este Rasitrio

Rasitrio conține trei substanțe active, numite aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială).

- Aliskiren este o substanță care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de renină. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite vaselor de sânge să se relaxeze; acest lucru reduce tensiunea arterială.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, ceea ce contribuie la controlul tensiunii arteriale crescute. Amlodipina determină dilatarea și relaxarea vaselor de sânge, astfel tensiunea arterială este redusă.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește eliminarea de urină, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate duce la accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la valori normale reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Pentru ce este utilizat Rasitrio

Rasitrio este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari la pacienții adulți care au deja tensiunea arterială controlată cu aliskiren, amlodipină și hidroclorotiazidă, administrate ca medicamente separate. Astfel, acești pacienți pot beneficia de administrarea unui comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rasitrio

Nu luați Rasitrio

- dacă sunteți alergic la aliskiren, la amlodipină, la alte derivate de dihidropiridină (cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu), hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu luați Rasitrio și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren,
 - angioedem ereditar,
 - angioedem fără cauză cunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Rasitrio și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă aveți probleme grave ale ficatului.
 - dacă aveți probleme grave ale rinichilor.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - în cazul în care concentrația de potasiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - în cazul în care concentrația de sodiu din sânge este prea mică.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric la nivelul articulațiilor).
 - dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - ciclosporină (un medicament utilizat în transplant, pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică),
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice),
 - chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul bătăilor inimii).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
 - dacă ați avut un tip de șoc, incluzând șoc cardiogen.
 - dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică).
 - dacă aveți insuficiență cardiacă, după un infarct miocardic acut.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Rasitrio și spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rasilamlo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați vărsături sau diaree sau dacă utilizați un diuretic (un medicament pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă ați prezentat angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Rasitrio și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.
- dacă volumul de urină pe care îl eliminați a scăzut în mod pronunțat în timp de 24 de ore sau mai mult și/sau dacă aveți probleme grave ale rinichilor (de exemplu, aveți nevoie de dializă), inclusiv dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau prezentați îngustarea sau blocarea arterelor care irigă rinichii cu sânge.

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Rasitrio este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
- dacă aveți probleme ale ficatului (funcție hepatică afectată).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți valori mari ale concentrațiilor colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți alergii sau astm bronșic.
- dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă aveți vârsta de 65 ani sau mai mult (vezi secțiunea Vârstnici (65 ani sau peste) de mai jos).
- dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, stare de neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune, tensiune arterială mică, volum redus de urină, greață, vărsături sau bătăi ale inimii anormal de accelerate, care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Rasitrio).
- dacă aveți reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele după expunerea la soare.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Rasitrio, putând duce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă aveți stenoză a arterei renale (îngustarea vaselor sanguine la unu sau ambii rinichi).
- dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă gravă (un tip de afecțiune cardiacă în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism).

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu al sarcinii (vezi punctul Sarcina).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Rasitrio la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Vârstnici

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, pentru că puteți fi mai susceptibil la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică (vezi pct. 4 privind reacțiile adverse posibile). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Rasitrio este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai frecvent tensiunea arterială.

La majoritatea pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, doza de aliskiren de 300 mg nu indică niciun beneficiu suplimentar în reducerea tensiunii arteriale comparativ cu doza de 150 mg.

Rasitrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu luați Rasitrio și discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ciclosporină (un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita rejetul organului transplantat și, de asemenea, în tratamentul altor afecțiuni, de exemplu artrită reumatoidă sau dermatită atopică).
 - itraconazol (un medicament utilizat pentru a trata infecțiile fungice).
 - chinidină (un medicament utilizat pentru corectarea ritmului inimii).
 - una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină.
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbinoxolona, amfotericina sau penicilina G.
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari, inclusiv metildopa.
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină.
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al bătailor inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul bătailor inimii sau pentru a trata angina pectorală.
- claritromicină, telitromicină, eritromicină care sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor
- amiodaronă, un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului anormal al bătailor inimii.
- atorvastatină, un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale concentrațiilor de colesterol din sânge.
- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul unui anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea).
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină).
- rifampicină, un medicament utilizat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor.
- sunătoare (*hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante medicinale, utilizat pentru a crește buna dispoziție.
- medicamente folosite pentru reducerea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2) (utilizate, mai ales, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani).
- diltiazem, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor inimii.
- ritonavir, un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale.
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie).
- unele laxative.
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol.
- digoxină sau alte glicozide digitale (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii).

- vitamina D și săruri de calciu.
- una dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- medicamente pentru controlul ritmului bătăilor inimii.
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, cum sunt metformina sau insulina).
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida.
- steroizi.
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă.
- medicamente pentru tratamentul artritei.
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerăției și inflamației esofagiene (de exemplu, carbenoxolon).
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor).
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosit și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși).
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratamentul unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm bronșic, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie).
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge).
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri).
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică).

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte precauții dacă luați unul dintre medicamentele următoare:

- furosemid sau torasemid, medicamente care aparțin tipului cunoscut sub numele de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră și, de asemenea, pentru tratamentul un anumit tip de problemă a inimii (insuficiența cardiacă) sau edemul (umflarea)
- unele medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor, cum este ketoconazolul, amfotericina sau penicilina G.

Rasitrio împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Din cauza hidroclorotiazidei conținute de Rasitrio, în cazul în care consumați alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să prezentați o senzație accentuată de amețală la ridicarea în picioare, mai ales când vă ridicați din poziție șezândă.

Sarcina

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă (vezi pct. Nu utilizați Rasitrio). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, întrerupeți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Rasitrio înainte de a rămâne gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Rasitrio. Rasitrio nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Rasitrio nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Rasitrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de Rasitrio este de un comprimat pe zi.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatul întreg, cu puțină apă. Trebuie să luați acest medicament cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați acest medicament împreună cu suc de grapefruit.

Dacă luați mai mult Rasitrio decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Rasitrio, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați Rasitrio

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare, la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor, la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament, exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate pentru Rasitrio sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețeli
- tensiune arterială mică
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem periferic).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții la începutul tratamentului dumneavoastră:

Leșinul și/sau starea de confuzie legate de tensiunea arterială mică pot să apară la începutul tratamentului cu Rasitrio. Pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste sunt mai susceptibili la reacții adverse legate de tensiunea arterială mică. În studiile clinice, tensiunea arterială mică a apărut mai frecvent la pacienții cărora li se administra Rasitrio decât la cei cărora li se administrau numai combinații duble de aliskiren/amlodipină, aliskiren/hidroclorotiazidă sau amlodipină/hidroclorotiazidă (vezi pct. 2).

Următoarele reacții adverse, posibil grave, au fost raportate la administrarea de medicamente care conțin numai aliskiren, amlodipină sau hidroclorotiazidă.

Aliskiren

Unele reacții adverse pot fi grave (cu frecvență necunoscută):

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții, spuneți medicului dumneavoastră imediat:

- Reacție alergică severă cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, umflare a feței, a buzelor sau a limbii, dificultate la respirare, amețeli.
- Greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii și ochilor (semne ale unei tulburări a ficatului).

Reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau al angioedemului – vezi reacții adverse „Rare” de mai jos)
- tulburări ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroliză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descumarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă
- palpitații
- tuse
- mâncărimi, erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- valori crescute ale enzimelor ficatului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică severă (reacție anafilactică)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- angioedem (simptome care includ dificultăți la respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți)
- valori crescute ale creatininei din sânge
- înroșirea pielii (eritem).

Amlodipină

La pacienții cărora li s-a administrat numai amlodipină, au fost raportate următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- somnolență
- ameți
- durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
- bufeuri
- durere abdominală
- greață
- umflare a gleznelor
- umflare
- oboseală
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- insomnie
- dispoziție oscilantă (incluzând anxietate)
- depresie
- tremor
- perturbări ale simțului gustativ
- pierdere bruscă, temporară a conștienței
- sensibilitatea redusă a pielii
- furnicături sau amorțeli
- tulburare de vedere (incluzând vedere dublă)
- țiuit în urechi
- tensiune arterială mică
- dificultate la respirație
- secreții nazale
- vărsături
- disconfort stomacal după masă
- modificări ale obiceiurilor intestinale (incluzând diaree și constipație)
- senzație de gură uscată
- cădere a părului
- pete roșii pe piele
- modificări de culoare ale pielii
- transpirație excesivă
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele generalizată
- dureri articulare
- durere musculară
- crampe musculare
- dureri de spate
- tulburări de urinare
- urinare nocturnă

- urinare frecventă
- impotență
- mărire a sânilor la bărbați
- durere în piept
- slăbiciune
- durere
- stare de rău
- luare în greutate
- scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr mic al globulelor albe și plachetelor din sânge
- reacție alergică, cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli
- valori mari ale concentrațiilor de zahăr din sânge
- rigiditate musculară crescută și incapacitate de întindere a mușchilor
- senzație de amorțeli sau furnicături, cu senzație de arsură la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- tuse
- durere severă în partea superioară a stomacului
- inflamare a mucoasei gastrice
- gingii sângerânde, moi sau mărite
- inflamare a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea împreună cu îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină închisă la culoare
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- angioedem (dificultate la respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii)
- reacție pe piele cu înroșirea și descuamarea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii; piele uscată, erupție trecătoare pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de descuamarea pielii; erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră
- umflare, mai ales a feței și gâtului
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creștere a concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu în sânge
- concentrații scăzute de sodiu în sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scădere a poftei de mâncare
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi și alte tipuri de erupții pe piele
- incapacitate de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravare a statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- durere de cap
- furișări sau amorțeală
- tulburări la nivelul ochilor
- ritm neregulat al bătăilor inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunerea la soare
- prezență de zahăr în urină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- febră, durere de gât sau ulcerații la nivelul gurii, infecții mai frecvente (absență sau număr scăzut de globule albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, afte, dificultate la respirație sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)
- erupție pe piele la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamare a vaselor de sânge cu simptome cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care constă în erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- slăbiciune
- învinetire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală de piele severă care constă în erupție trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariție de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, febră (eritem polimorf)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut marcat (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Rasitrio.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rasitrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra Rasitrio comprimate în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rasitrio

- Fiecare comprimat Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat), 10 mg amlodipină (sub formă de besilat) și 25 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rasitrio și conținutul ambalajului

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimate filmate sunt de culoare maro, ovale, marcate cu „VIV” pe o față și „NVR” pe cealaltă față.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 14, 28, 56, 98 comprimate în blistere cu calendar.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98 comprimate (2 ambalaje de 49) în blistere cu calendar.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 30 sau 90 comprimate în blistere.

Rasitrio este disponibil în ambalaje conținând 56x1 comprimat în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

De asemenea, este disponibil în ambalaje colective de 98x1 comprimat (2 ambalaje de 49x1) în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat